

Ministério da Saúde
Fiocruz, RJ
Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
DOUTORADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

Ana Luisa Quintella do Couto Aleixo

Avaliação da recorrência da toxoplasmose ocular e fatores de
risco associados em pacientes do Instituto Nacional de
Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz - RJ

Rio de Janeiro

Junho de 2015

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

A366 Aleixo, Ana Luisa Quintella do Couto

Avaliação da recorrência da toxoplasmose ocular e fatores de risco associados em pacientes do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz - RJ / Ana Luisa Quintella do Couto Aleixo. – Rio de Janeiro, 2015.

xi, 74 f. : il. ; 30 cm.

Tese (Doutorado) – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2015.

Bibliografia: f. 53-70

1. Toxoplasmose ocular. 2. Retinocoroidite. 3. Uveíte. 4. Recorrência. 5. Toxoplasma gondii. 6. Interferon. I. Título.

CDD 616.936

Avaliação da recorrência da toxoplasmose ocular e fatores de risco associados em pacientes do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz - RJ

Ana Luisa Quintella do Couto Aleixo

Tese submetida à Coordenação de Cursos de Pós-Graduação do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – Fiocruz, como requisito parcial para obtenção de título de Doutor em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas.

Orientadores: Dra. Maria Regina Reis Amendoeira e Dr. Eliezer Israel Benchimol

Rio de Janeiro

2015

Dedicatória

*Aos mestres que passaram pela minha vida, que se superaram em ensinar e conseguiram
encantar.*

Aos meus filhos, que me ensinam diariamente.

Aos meus pais, por serem os alicerces da minha força.

Ao Fernando, pela coragem de fazer parte da minha vida e me presentear com a sua existência.

Agradecimentos

À minha orientadora e amiga Dra. Maria Regina Reis Amendoeira (Pesquisadora titular do Laboratório de Toxoplasmose do Instituto Oswaldo Cruz) pelo estímulo, apoio e carinho, que por mais de 10 anos de trabalho conjunto, permearam minha trajetória com sua ética, respeito e amor pela pesquisa científica.

Ao Dr. Eliezer Israel Benchimol pelo exemplo de vida e ideias que alimentaram minha curiosidade e despertaram meu interesse na pesquisa da toxoplasmose ocular.

Ao Dr. André Luiz Land Curi pela revisão do texto e sugestões sempre pertinentes.

À Dra. Raquel Vasconcelos pela imensa contribuição e auxílio na análise estatística dos dados.

À Maíra Cavalcanti Albuquerque pelo apoio e contribuições no âmbito da imunogenética.

A toda equipe do Laboratório de Toxoplasmose do Instituto Oswaldo Cruz, pelo intenso trabalho na realização das sorologias e polimorfismos genéticos para interferon.

À Rosana Blois, secretária do Centro de Clínicas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas pelo auxílio incansável na convocação dos pacientes.

Aos meus pacientes pela generosidade e solidariedade que demonstraram ao concordar em participar da pesquisa.

RESUMO

A Toxoplasmose ocular (TO) é principal causa de uveítes posteriores no Brasil e em diversas partes do mundo, porém apenas um baixo percentual dos pacientes infectados pelo *T. gondii* é que manifesta a doença ocular. Frequentemente o indivíduo acometido sofre recorrências durante a vida, sendo esse aspecto emblemático do quadro ocular, mas os fatores de risco e susceptibilidade do hospedeiro tanto para a ocorrência da retinocoroidite quanto para as suas recidivas ainda não foram bem estabelecidos. A idade do indivíduo no momento da infecção e nos episódios de reativação vem sendo considerados como fatores determinantes no risco de recidiva, que também poderia estar associado ao polimorfismo genético de citocinas como IFN- γ que tem importante papel na imunidade contra patógenos intracelulares. O conhecimento do comportamento da doença e de fatores de risco pode trazer benefícios tanto no prognóstico quanto no manejo e acompanhamento dos indivíduos acometidos e também pode fornecer indícios para o esclarecimento da fisiopatogenia da doença. O presente estudo acompanhou 230 pacientes atendidos entre 2010 e 2015 no Laboratório de Oftalmologia Infecciosa do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas com toxoplasmose ocular ativa, avaliando a frequência da recorrência e sua correlação com gênero, idade, polimorfismo genético para IFN- γ +874T/A e número de lesões retinocoroidianas no atendimento inicial. O acompanhamento envolveu 118 (51.30%) homens e 112 (48.70%) mulheres, com idades que variaram de 14 a 77 anos com mediana de 30.97 anos (DP=11.38). Observou-se 52 (22.61%) casos de lesões primárias e 178 (77.39%) casos com cicatrizes de retinocoroidite associadas a lesão ativa no início do estudo. Durante o acompanhamento foram verificados 162 episódios de recidiva em 104 (45.22%) pacientes. Em 40 (17.39%) indivíduos foi observada baixa de visão severa (20/200 ou pior) no olho acometido atribuível a toxoplasmose ocular, estando associada a localização da lesão de retinocoroidite em 27 (67.50%) pacientes. Na análise de sobrevida verificou-se que o risco de recorrência durante todo o acompanhamento foi 60% maior em pacientes com lesão primária (HR=1.60, 95% CI=1.07-2.40) pelo modelo de Prentice, Williams e Peterson (PWP), sendo influenciada pela idade (HR=1.03, 95% CI=1.01-1.04) e pelo genótipo AT do polimorfismo genético para IFN +874 (HR=1,49, 95% CI= 1.04- 2.14). Entretanto, a associação do polimorfismo genético para IFN +874 TA não foi confirmada quando excluídos os pacientes com lesão única que não recorreram, não podendo, portanto, ser confirmada pela metodologia

utilizada. A toxoplasmose ocular tem altos índices de recidiva nos primeiros anos de acompanhamento após um episódio de atividade sendo a baixa de visão severa causada frequentemente pela localização central da lesão de retinocoroidite. É fundamental considerar a localização da lesão em estudos que analisem o prognóstico de visão como medida de efetividade de estratégias de tratamento e prevenção. O risco de recidivas de toxoplasmose ocular após um episódio ativo aumentou com a idade e foi substancialmente maior nos indivíduos com lesão primária, o que poderia sugerir que indivíduos com essa característica e mais idosos seriam beneficiados por estratégias de profilaxia de recorrências com antimicrobianos.

Palavras chave: 1. Toxoplasmose ocular 2. retinocoroidite 3. uveíte 4. recorrência 5. *Toxoplasma gondii* 6. Interferon

ABSTRACT

Ocular Toxoplasmosis (OT) is a leading cause of posterior uveitis in Brazil and all over the world, but only a low percentage of patients infected with *T. gondii* manifests eye disease. Recurrence is a hallmark of ocular toxoplasmosis, but the risk factors and host susceptibility for both the occurrence and reactivation of retinochoroiditis have not been well established. The age of the individual at the time of infection and recurrent episodes has been considered as key factors in the risk of recurrence, which could also be associated with the genetic polymorphism of cytokines such as IFN- γ , which plays an important role in immunity against intracellular pathogens. Knowledge about the course of the disease and risk factors can bring benefits both in prognosis and in the management and monitoring of affected individuals and can also provide clues to clarify the pathogenesis of the disease. This study followed 230 patients followed between 2010 and 2015 at Infectious Ophthalmology Laboratory of the National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas with active ocular toxoplasmosis, evaluating the frequency of recurrence and its correlation with gender, age, genetic polymorphism of IFN - γ + 874T / A and number of retinochoroidal scars in the first visit. The follow-up involved 118 (51.30%) men and 112 (48.70%) women, with ages ranging 14-77 years, median of 30.97 years (SD = 11.38). Fifty two (22.61%) patients with primary lesions and 178 (77.39%) cases of active retinochoroiditis with associated scars were found at the baseline visit. During follow-up 162 episodes of relapse were observed in 104 (45.22%) patients. Forty (17.39%) individuals exhibited severe vision loss (20/200 or worse) in the affected eye attributable to ocular toxoplasmosis and its main cause was the central location of the retinochoroidal scar in 27 (67.50%) patients. The survival analysis showed that the risk of recurrence during the follow-up 60% higher in patients with primary lesion (HR=1.60, 95% CI=1.07-2.40) by Prentice, Williams and Peterson (PWP) modeling, influenced by age (HR = 1.03 95% CI = 1.01 to 1.04) and AT genotype of IFN- γ +874T/A (HR=1.49, 95% CI= 1.04- 2.14). The association of recurrence and genetic polymorphism of IFN - γ + 874T could not be confirmed when patients with primary retinochoroidal lesions and no recurrence were excluded, so could not be confirmed by the methodology used. Ocular toxoplasmosis has high recurrence rates in the early years of follow-up after an episode of activity and severe vision loss is often caused by is the central location of retinochoroiditis lesion. It is crucial to consider the location of the retinochoroidal scar in studies

that uses visual outcome as a measure of effectiveness of treatment and prevention strategies. The risk of reactivation of OT after an acute episode increased with age and was significantly higher in individuals with primary lesion, which could suggest that these individuals would benefit by recurrence prevention strategies with antimicrobial drugs.

Key words: 1. Ocular toxoplasmosis 2. Retinochoroiditis 3. Uveitis 4. Recurrence 5. *Toxoplasma gondii* 6. Interferon

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Página
Figura 1 - Ciclo de transmissão do <i>Toxoplasma gondii</i> .	05
Figura 2 - Retinocoroidite primária em paciente acompanhado no INI. Retinografia realizada pela Dra. Ana Luisa Q. C. Aleixo.	08
Figura 3 - Toxoplasmose ocular recidivada em paciente acompanhado no INI. Retinografia realizada pela Dra. Ana Luisa Q. C. Aleixo	08
Figura 4 - Paciente com complicações secundárias a toxoplasmose ocular acompanhado no INI. Observa-se opacidade vítrea residual e membrana epi-retiniana extensa. Retinografia realizada pela Dra. Ana Luisa Q. C. Aleixo.	11
Figura 5 - Paciente com toxoplasmose ocular primária acompanhado no INI. Retinografia realizada pela Dra. Ana Luisa Q. C. Aleixo	12
Figura 6 - Mesmo paciente da figura 5 exibindo cicatrizes de retinocoroidite decorrentes de reativações da toxoplasmose ocular. Retinografia realizada pela Dra. Ana Luisa Q. C. Aleixo	12
Figura 7 - Mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao <i>T. gondii</i> .	14

SUMÁRIO:

	Página
1. INTRODUÇÃO:	1
2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS	2
2.1. O <i>Toxoplasma gondii</i> e a toxoplasmose	2
2.2. Epidemiologia	6
2.3. O quadro clínico e a recorrência da retinocoroidite toxoplásmica	7
2.4. Imunopatogenia	14
2.5. Tratamento	18
3. JUSTIFICATIVA	20
4. OBJETIVOS:	
4.1. Objetivo geral:	22
4.2. Objetivos específicos:	22
5. ARTIGO 1	23
6. ARTIGO 2	35
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
8. CONCLUSÕES	52
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
APÊNDICE 1 – Fluxograma de atendimento do estudo	71
APÊNDICE 2 - Ficha clínica	72
APÊNDICE 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	73
ANEXO - Pareceres do Comitê de Ética em Pesquisa	74

1. INTRODUÇÃO:

A perda da qualidade de vida são graves pela baixa de visão e seu impacto sócio-econômico são consequências da toxoplasmose ocular observadas em muitos indivíduos acometidos por esse agravo. (Friedmann and Knox 1969, Bosch-Driessen, Berendschot et al. 2002, de-la-Torre, Gonzalez-Lopez et al. 2011, Kianersi, Naderi Beni et al. 2012) Anualmente milhões de pessoas são infectadas pelo *Toxoplasma gondii* Nicolle & Manceau, 1908, no mundo todo, mas apenas um percentual baixo de indivíduos vai manifestar a retinocoroidite toxoplásmica em algum momento da vida (Jones, Bonetti et al. 2014). Apesar de ser objeto de décadas de estudo, não se sabe ainda o que predispõe determinados pacientes a ocorrência e recorrência da toxoplasmose ocular, e isso continua representando um desafio aos pesquisadores (Holland 2003). Fatores inerentes ao hospedeiro e ao parasita, bem como a complexa relação entre eles, somados ao curso longo e imprevisível da doença certamente dificultam seu estudo.

Há anos superou-se o dogma de que a toxoplasmose ocular seria consequência apenas da infecção congênita e várias séries de casos decorrentes de infecção comprovadamente adquirida vem sendo relatadas (Perkins 1973, Silveira, Belfort et al. 1988, Burnett, Shortt et al. 1998, Balasundaram, Andavar et al. 2010). Frequentemente o quadro ocular é subclínico, podendo ocorrer anos depois da infecção aguda e recidivar em qualquer momento da vida do indivíduo acometido. Alguns estudos mostram que o risco de reativação de uma lesão ocular é maior nos primeiros anos que sucedem um episódio de atividade da doença, mas o gatilho para essa recidiva e os indivíduos mais propensos a ela ainda estão por ser determinados (Bosch-Driessen, Berendschot et al. 2002, Reich, Ruppenstein et al. 2014). Características próprias do hospedeiro como idade, alterações hormonais e imunológicas vem sendo aventadas como possíveis fatores de risco para a reativação da retinocoroidite toxoplásmica (Garweg, Scherrer et al. 2008, Holland 2009, Reich, Ruppenstein et al. 2014).

O *T. gondii* é considerado um parasita extremamente bem sucedido distribuindo-se globalmente e sendo capaz de infectar diversas espécies animais (Dubey, Lago et al. 2012). Sua capacidade de latência metabólica faz com que permaneça viável em cistos teciduais por longos períodos, porém os mecanismos imunes que propiciam a interrupção ou manutenção desse status

ainda não foram esclarecidos (Sullivan and Jeffers 2012). Essa característica peculiar do parasita poderia explicar por que a doença ocular pode se manifestar anos depois da infecção inicial e também ajudaria a justificar as recorrências. A capacidade de encistar-se associada a características como virulência da cepa do *T. gondii*, tamanho do inóculo, modo de transmissão e até mesmo reinfeção podem estar diretamente relacionados a severidade da doença (Maubon, Ajzenberg et al. 2008, Vallochi, Goldberg et al. 2008, Wang, Zhao et al. 2015). Mecanismos imunes complexos estão envolvidos na patogênese da toxoplasmose ocular e acredita-se que o interferon gamma (IFN- γ) seja uma das citocinas chaves no arsenal de defesa do hospedeiro contra o parasita, limitando sua proliferação intracelular (Sullivan and Jeffers 2012). O motivo pelo qual alguns indivíduos apresentam o quadro ocular e outros não, ainda não foi determinado, mas postula-se que características próprias do hospedeiro, do parasita, carga parasitária, via de infecção, podem estar relacionados ao surgimento da retinocoroidite, das suas diferentes manifestações clínicas e recidivas (Holland 1999, Vallochi, Muccioli et al. 2005, Shobab, Pleyer et al. 2013, Ferreira, De Mattos et al. 2014).

2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1- O *Toxoplasma gondii* e a toxoplasmose

A toxoplasmose é uma zoonose de distribuição mundial, causada por um protozoário heteroxênico facultativo denominado *Toxoplasma gondii*. Os hospedeiros intermediários incluem diversas espécies de vertebrados e o hospedeiro definitivo é representado por gatos jovens não imunes e outros felídeos dos gêneros *Lynx* e *Felis* (Work and Hutchison 1969, Frenkel, Dubey et al. 1970).

A toxoplasmose adquirida é assintomática em cerca de 90% dos indivíduos (Krick and Remington 1978, Frenkel 1988, Lynfield and Guerina 1997, Kravetz and Federman 2005). Em casos com sintomatologia, o mais característico é a linfadenopatia (Krick and Remington 1978, Montoya and Liesenfeld 2004), também podendo ocorrer febre, mal estar, cefaléia, mialgia/artralgia (Lynfield and Guerina 1997). Geralmente, em indivíduos imunocompetentes, a infecção é benigna e autolimitada (Lynfield and Guerina 1997, Amendoeira. MRR. Costa 1999).

Raramente evolui para a forma graves e apenas em casos extremos leva à morte (Remington, Melton et al. 1960) (Amendoeira. MRR. Costa 1999)

A toxoplasmose congênita é considerada a principal forma da doença, sendo decorrente da infecção intrauterina, quando mulheres grávidas não imunes, desenvolvem a infecção primária (Wong and Remington 1994, Jones, Lopez et al. 2003, Kravetz and Federman 2005). Além disso, a reativação do parasita em mulheres grávidas imunodeprimidas pode ocasionar eventualmente a transmissão ao feto (Jones, Lopez et al. 2003). A maioria dos casos de toxoplasmose congênita é assintomática ou subclínica embora, cerca de 80% desenvolvam problemas visuais mais tarde (Jones, Lopez et al. 2003, Spalding, Amendoeira et al. 2003). No feto pode ocorrer calcificações intracranianas, hidrocefalia, retinocoroidite e retardo mental (Coutinho, Garcia et al. 1983, Lynfield and Guerina 1997, Kravetz and Federman 2005).

O toxoplasmose ocular foi descrita pela primeira vez em olhos de recém nascidos com toxoplasmose congênita em 1923, mas somente em 1939 foi amplamente aceita como doença humana (Wolf, Cowen et al. 1939). Em 1952, Helenor Campbell Wilder Foerster descrevia pela primeira vez a confirmação da presença do *Toxoplasma gondii* em retinas de olhos de adultos com uveíte posterior, tendo identificado histopatologicamente o parasita em lesões necróticas retinocoroidianas (Wilder 1952, Holland, Lewis et al. 2002). Esse trabalho foi considerado um marco na história da toxoplasmose ocular, em uma época em que pensava-se que a maior parte das uveítes granulomatosas eram causadas pela tuberculose, que na verdade constituía uma causa rara de uveítes posteriores.

Hogan descreveu até 1958 vários casos de toxoplasmose ocular congênita e adquirida, tendo detalhado as características do envolvimento ocular e o curso da doença (Hogan 1958). Esse mesmo autor concluiu por meio de estudos realizados até 1964 que a maioria dos casos de toxoplasmose ocular eram decorrentes de infecção congênita e esse conceito foi amplamente difundido e aceito por décadas inclusive em trabalhos realizados nos anos 1970 (Hogan, Kimura et al. 1964, Kimura and Hogan 1964, Chesterton and Perkins 1967, Perkins 1973). Trabalhos realizados a partir dos anos 1980 começaram a reconsiderar esse dogma que se arrastou como verdade até recentemente. Atualmente se sabe que o envolvimento ocular pode ser observado nas

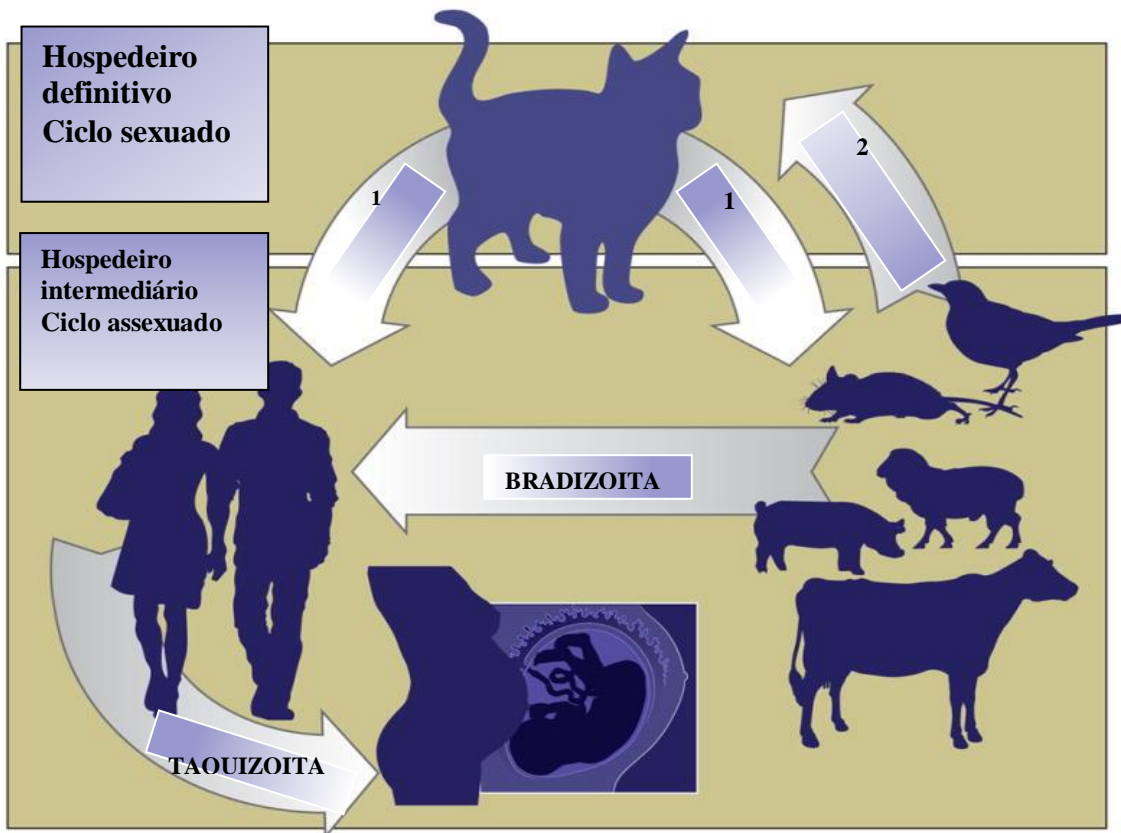
formas congênita e adquirida da doença, sendo mais frequente na segunda e quarta décadas de vida, tanto na forma ocular primária quanto na recidivada (Melamed 2009). Estudos de acompanhamento realizados no sul do Brasil e de surtos como o ocorrido no Canadá em 2003 (Silveira, Belfort et al. 1988, Bell, Gill et al. 1995, Burnett, Shortt et al. 1998) comprovaram que o envolvimento ocular na toxoplasmose adquirida pode ser muito maior que o previsto antes da década de 1980.

O *T. gondii* é um protozoário intracelular obrigatório que causa doença oportunista em indivíduos imunodeprimidos e doença ocular em indivíduos hígidos, driblando seus mecanismos de defesa com exímia habilidade. Sua patogênese e capacidade de transmissão são intensificadas pelo fato de poder converter formas proliferativas (taquizoítas) em cistos teciduais (bradizoítas). Os taquizoítas se multiplicam exponencialmente no interior das células hospedeiras por endodiogenia (forma assexuada) em uma organela celular denominada vacúolo parasitóforo, neste local pode se transformar em bradizoítas convertendo a membrana do vacúolo em uma parede cística. A formação de cistos permite ao toxoplasma persistir no hospedeiro e lhe concede a possibilidade de disseminação para novos hospedeiros sem passar por seu ciclo sexuado que é restrito aos felídeos. No intestino dos gatos, por fatores ainda não identificados, os bradizoítas podem se diferenciar em macro e microgametas e fundir-se gerando oocistos, estruturas estáveis e altamente infectantes, que se disseminam para o ambiente permitindo a transmissão por água e alimentos contaminados, vide figura 1 (Dubey 1968, Tenter, Heckeroth et al. 2000).

Figura 1 – Ciclo de transmissão do *T. gondii*. Número 1 representa oocistos e o 2 bradizoitas.

Adaptado de Sullivan, W. J., Jr. and V. Jeffers (2012). "Mechanisms of *Toxoplasma gondii* persistence and latency."

FEMS Microbiol Rev 36(3): 717-733.



Os cistos teciduais tornam a infecção crônica extremamente eficiente, já que são considerados praticamente impenetráveis por drogas e resistentes a respostas imunológicas. Apesar dos avanços da farmacologia, até hoje nenhuma droga conseguiu eliminar essas formas císticas tornando impossível a erradicação do *T. gondii* do hospedeiro (Sullivan and Jeffers 2012). A estratégia de manter-se quiescente pela sua capacidade de latência metabólica e persistência é o que potencialmente permite a esse micro-organismo ser causador das reativações da toxoplasmose ocular.

Análises genéticas demonstraram que a vasta maioria dos parasitas isolados na Europa e América do norte seriam de uma das três cepas com genótipos similares denominadas tipo I, II e III, sendo o tipo II o mais associado à doença humana (Shobab, Pleyer et al. 2013). Diferentemente de outras regiões do mundo em que se observa poucas linhagens altamente

clonais do *T. gondii*, na América do Sul e no Brasil, estudos mais recentes utilizando *multilocus nested polymerase chain reaction* mostram uma alta frequência de genótipos atípicos e recombinantes (Belfort-Neto, Nussenblatt et al. 2007, Su, Khan et al. 2012). A variação fenotípica dessas cepas atípicas frequentemente encontradas no Brasil podem estar relacionadas a uma maior virulência do parasita e possíveis variações em aspectos clínicos e nos padrões de recorrência da retinocoroidite toxoplásmica (de-la-Torre, Sauer et al. 2013).

2.2- Epidemiologia

“Vivemos num mar de toxoplasma” (Jacobs, Remington et al. 1960).

Essa frase se tornou célebre por descrever em poucas palavras o quão disseminada é a presença do *T. gondii* no ambiente e no mundo. Em 1972 estimou-se em 500 milhões o número de infectados por esse protozoário, o que na época seria o equivalente a 1/8 da população mundial. (Kean 1972). Dados de soroprevalência diferem grandemente de acordo com a região geográfica estudada, nos Estados Unidos seria em torno de 22,5% (Jones, Kruszon-Moran et al. 2001), na Nigéria 78% (Onadeko, Joynson et al. 1992), em grávidas francesas 67,3% (Jeannel, Niel et al. 1988) e em áreas do sul do Brasil 98% (Silveira, Belfort et al. 1988). Atualmente estima-se em 1.1 milhões de novas infecções por ano nos USA e que pelo menos 1/3 da população mundial já tenha sido infectada pelo *T. gondii* (Tenter, Heckeroth et al. 2000, Jones, Kruszon-Moran et al. 2014). Diversos estudos recentes ratificam os altos índices de prevalência sorológica dessa infecção em várias partes do mundo. (Alvarado-Esquivel, Pacheco-Vega et al. 2014, Flegr, Prandota et al. 2014, Jones, Kruszon-Moran et al. 2014, Mendes, Oliveira et al. 2014). O clima quente e úmido propício à sobrevivência de formas infectantes, somado a fatores socioculturais e econômicos, certamente constituem a equação perfeita para justificar as elevadas prevalências dessa infecção observadas no Brasil (Amendoeira. MRR. Costa 1999, Sobral, Amendoeira et al. 2005, Boia, Carvalho-Costa et al. 2008).

O *T. gondii* apresenta múltiplas formas de transmissão sendo a via oral e transplacentária as mais significativas. A ingestão de cistos teciduais presentes em carnes cruas e oocistos presentes em água e alimentos contaminados certamente constituem a principal via de transmissão da toxoplasmose adquirida (Dubey and Jones 2008). Vários surtos da infecção foram

descritos em várias partes do mundo tendo a água contaminada comprovadamente como via de transmissão (Bell, Gill et al. 1995, Bahia-Oliveira, Jones et al. 2003, Vaudaux, Muccioli et al. 2010).

Incriminado como o agente etiológico mais frequente das retinocoroidites infecciosas em várias partes do mundo (Henderly, Genstler et al. 1987, Jones, Kruszon-Moran et al. 2001, Holland 2003, Accorinti, Bruscolini et al. 2009, Chebil, Baroudi et al. 2013), o *T. gondii* é responsável por aproximadamente 80% dos casos de uveítes posteriores em alguns centros de referência (McCannel, Holland et al. 1996, de-la-Torre, Rios-Cadavid et al. 2009, Cimino, Aldigeri et al. 2010, Sittivarakul, Bhurayanontachai et al. 2013, Al-Shakarchi 2014). Entretanto, apesar da soroprevalência desta infecção ser muito elevada, o percentual de indivíduos que desenvolve o quadro ocular é baixo (Glasner, Silveira et al. 1992). Em um estudo realizado no interior do Estado do Rio de Janeiro em que 82% da população de uma comunidade foi examinada, verificou-se que cerca de 60% dos indivíduos tinham sorologia positiva para *T. gondii*, mas o quadro ocular foi observado em apenas 5,8% dos indivíduos sororreagentes. (Aleixo, Benchimol et al. 2009). Em algumas áreas da região sul do Brasil em que a soroprevalência é próxima de 100% foi observado que 17,7% da população apresenta lesões de retinocoroidite (Silveira, Belfort et al. 1988, Glasner, Silveira et al. 1992).

2.3- O quadro clínico e a recorrência da retinocoroidite toxoplásmica

A toxoplasmose ocular se manifesta geralmente como uveíte posterior, descrita como uma retinocoroidite focal, que em sua fase ativa apresenta aspecto brancacento com graus variáveis de exsudação vítrea. A forma ocular primária é descrita como uma lesão de retinocoroidite ativa isolada, e a forma recidivada quando uma lesão em atividade se associa a cicatrizes (figuras 2 e 3). O dano tecidual das lesões focais é atribuído tanto à proliferação do *Toxoplasma gondii* como a reação inflamatória gerada pela infecção. Este quadro é observado tipicamente como uma área focal de necrose coagulativa acometendo toda a espessura retiniana e coróide, entretanto em alguns casos pode permanecer restrita a algumas camadas retinianas. Dependendo do tamanho da lesão e do grau de envolvimento das estruturas retinianas pode haver intensa exsudação vítrea,

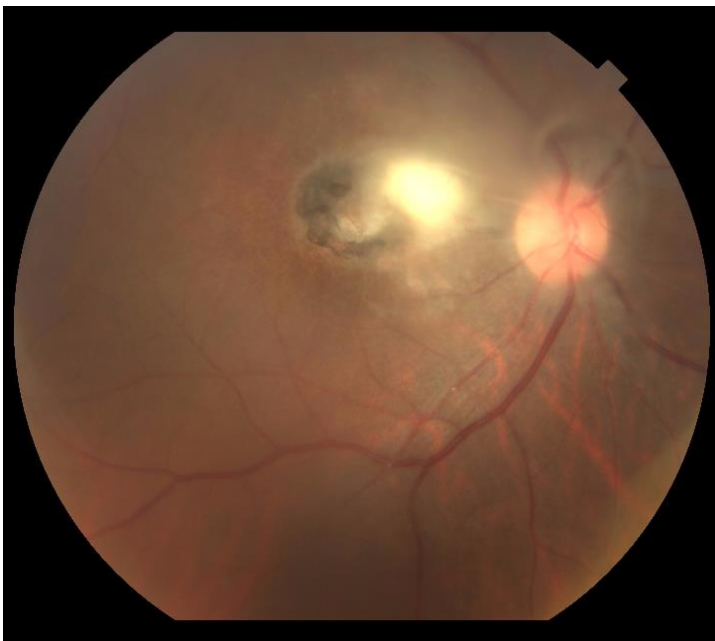
gerando o aspecto descrito como farol de neblina, produzido pela placa retinocoroidiana branco-amarelada e vitreíte intensa (Holland 1996).

Figura 2 - Retinocoroidite primária em paciente acompanhado no INI.

Retinografia realizada pela Dra. Ana Luisa Q. C. Aleixo.



Figura 3 - Toxoplasmose ocular recidivada em paciente acompanhado no INI. Retinografia realizada pela Dra. Ana Luisa Q. C. Aleixo



Classicamente, a lesão focal exsudativa deve estar nas bordas de uma lesão cicatrizada configurando o diagnóstico definitivo da doença e o aspecto descrito como “satélite”, característico das reativações (figura 3). Lesões ativas isoladas com exsudação vítrea intensa ou associadas a cicatrizes no olho contralateral foram consideradas como sendo de possível ou provável toxoplasmose ocular em estudo realizado na Inglaterra (Gilbert, Dunn et al. 1999).

Em 1969 Friedmann e Knox descreveram três formas específicas da doença: lesões grandes destrutivas, punctata interna e punctata profunda (Friedmann and Knox 1969). Particularmente em imunodeficientes podem ser observadas pequenas lesões acometendo camadas internas ou externas da retina ou ainda lesões extensas com necrose de todas as camadas retinianas (Holland, Engstrom et al. 1988, Holland 1989). Geralmente a lesão da toxoplasmose ocular se apresenta como um único foco de retinocoroidite ativa associada a cicatrizes, porém já foi descrito eventualmente mais de um foco ativo ou áreas de edema que simulam focos, configurando a forma pseudo-múltipla. Outra manifestação menos frequente é a neuroretininite que caracteristicamente se apresenta como uma lesão retinocoroidiana em atividade, próxima ao disco e que pode levar a um acometimento agressivo do nervo óptico. Esse quadro difere da papilite reacional, que é um quadro inflamatório secundário a uma lesão retinocoroidiana mais distante do nervo e frequentemente menos grave. Também está descrita a forma punctata externa que se caracteriza por pequenas lesões associadas a pouca exsudação vítrea e alto índice de recidivas (Doft and Gass 1985). Muitas outras formas atípicas já foram relatadas tais como: retinopatia similar a doença de Coats, retinopatia pigmentar, granuloma de disco óptico e esclerite (Frezzotti, Berengo et al. 1965, Schuman, Weinberg et al. 1988, Silveira, Belfort et al. 1989, Song, Scott et al. 2002). Ao contrário de pacientes imunocomprometidos, em indivíduos imunocompetentes é esperada a cicatrização espontânea da lesão retinocoroidiana exsudativa em um a dois meses (Holland 1996). As lesões cicatrizadas (figura 4) tem bordas bem definidas e podem ter intensidade de pigmentação variável, apresentando ou não áreas de atrofia retinocoroidiana centrais (Holland 1996). As lesões descritas como em “roda de carroça” na região macular são frequentemente encontradas na toxoplasmose congênita, porém diferenciar a toxoplasmose congênita e a adquirida apenas pelas características clínicas da lesão retinocoroidiana não é possível, já que as lesões maculares aparecem também nas formas adquiridas em uma elevada proporção dos casos (Bosch-Driessen, Berendschot et al. 2002). Essa

diferenciação seria de suma importância no estudo do curso da doença e suas diferentes manifestações, porém nem sempre o contexto clínico e sorológico a permitem.

Um aparente tropismo pela região macular foi descrito em várias series de casos em que essa localização predomina (Hogan, Kimura et al. 1964, Friedmann and Knox 1969). Considerando que a mácula corresponde a apenas 5% da área total da retina, não haveria predomínio dessa localização se isso fosse um evento aleatório (Holland 2004). Verificam-se diferenças anatômicas e microvasculares da área macular quando comparada a periferia retiniana e isso poderia criar condições mais propícias às lesões retinocoroidianas do *T. gondii* nessa localização (Holland 2004). Além disso, a região central da mácula, a *fóvea centralis*, é avascular, sendo povoada apenas por cones, o que certamente induz a menor chegada da resposta imune e poderia facilitar a instalação e proliferação do *T. gondii* nessa área. Em alguns estudos verificou-se também uma população menor de macrófagos na região macular quando comparada a periferia da retina, o que também poderia ajudar a criar um microambiente favorável ao parasita (Yang, Das et al. 2000).

Episódios de inflamação intraocular transitória em pacientes com cicatrizes de toxoplasmose e sem lesões retinianas ativas já foram relatados, porém tem mecanismos fisiopatogênicos ainda desconhecidos, podendo ser decorrentes de episódios retinocoroidianos frustrados ou de reações imunológicas a antígenos do *T. gondii* (Friedmann and Knox 1969, Holland 2003). Estudos mostram que a localização, o tamanho da lesão, a duração do quadro inflamatório e as recidivas estão associadas a um maior risco de complicações e perda de visão (Friedmann and Knox 1969, Rothova, Meenken et al. 1993). Diversas complicações vêm sendo descritas associadas à toxoplasmose ocular tais como: glaucoma, catarata, turvação vítrea residual (figura 4), hemorragias vítreas, hemorragias retinianas, descolamento de retina, atrofia óptica, edema cistóide de mácula, membranas epirretinianas (figura 4) , membranas neovasculares sub-retinianas, oclusões vasculares e buraco macular (O'Connor 1974, Willerson, Aaberg et al. 1977, Hagler, Jarret et al. 1978, Rothova 2003, Westfall, Lauer et al. 2005, Panos, Papageorgiou et al. 2013). A gravidade do quadro ocular pode estar relacionada a fatores do hospedeiro e do parasita. Alguns estudos sugerem que o quadro ocular é mais grave em pacientes idosos, apontando

inclusive um maior risco de desenvolvimento do quadro ocular após uma infecção recente nesses indivíduos (Johnson, Greven et al. 1997, Labalette, Delhaes et al. 2002).

Figura 4 – Paciente com complicações secundárias a toxoplasmose ocular acompanhado no INI. Observa-se opacidade vítrea residual (seta laranja) e membrana epi-retiniana extensa (seta preta). Retinografia realizada pela Dra. Ana Luisa Q. C. Aleixo.



A recorrência é um aspecto emblemático na toxoplasmose ocular (figuras 5 e 6), entretanto os fatores que a desencadeiam ainda não foram elucidados (O'Connor 1983, Maenz, Schluter et al. 2014). Novas lesões podem surgir nas bordas de lesões antigas ou em qualquer outro lugar da retina. O seu surgimento é atribuído à ruptura de cistos retinianos, à multiplicação do parasita, à reação de hipersensibilidade ao antígeno toxoplásmico liberado pelos cistos e reinfeção, com possível modulação por alterações transitórias nos mecanismos imunes, hormonais ou trauma (Holland 2003, Oréfice 2005). Estudos recentes sugerem que o risco de recidivas pode estar relacionado à cepa do parasita e às respostas imunes induzidas por ele (Shobab, Pleyer et al. 2013, de-la-Torre, Pfaff et al. 2014).

Figura 5 - Paciente com toxoplasmose ocular primária acompanhado no INI.

Retinografia realizada pela Dra. Ana Luisa Q. C. Aleixo

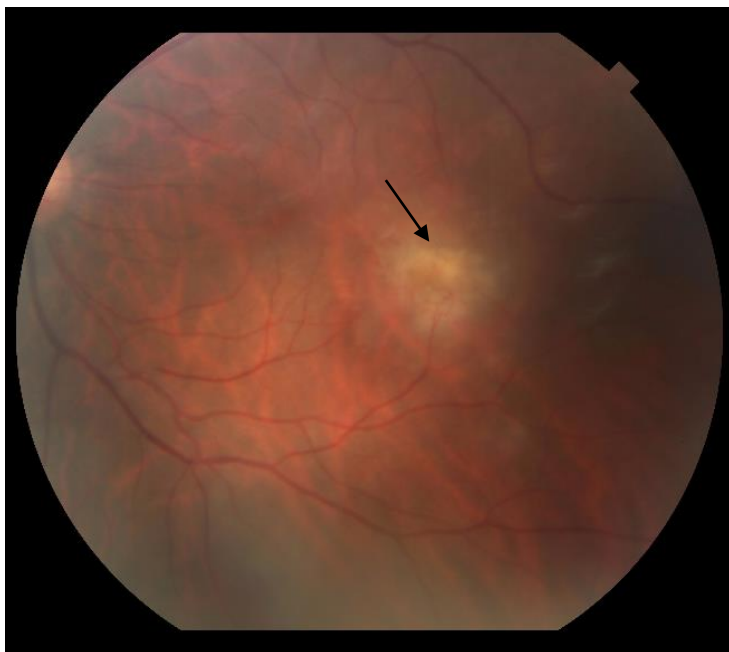


Figura 6 – Mesmo paciente da figura 5 exibindo cicatrizes de retinocoroidite decorrentes de reativações da toxoplasmose ocular (setas pretas) e foco em cicatrização (seta laranja)

Retinografia realizada pela Dra. Ana Luisa Q. C. Aleixo



Observa-se clinicamente um padrão aleatório de reativação do quadro ocular durante a vida do indivíduo, entretanto alguns estudos sugerem que os episódios ocorram agrupados, sendo o risco de recidiva aumentado nos primeiros anos após um episódio de atividade (Bosch-Driessen, Berendschot et al. 2002, Reich, Ruppenstein et al. 2014).

O caráter recorrente da retinocoroidite toxoplásmica foi relatado em 2/3 ou mais dos pacientes (Bosch-Driessen, Berendschot et al. 2002, Accorinti, Bruscolini et al. 2009). O acompanhamento de pacientes com toxoplasmose ocular tem mostrado um índice de reativação variável ao longo do tempo. Em um grupo pequeno de pacientes com características de doença adquirida a taxa de recidivas foi de 29% no primeiro ano de acompanhamento, 57% no segundo ano e 89% no terceiro ano de *follow-up* (Bosch-Driessen and Rothova 1999). Em estudo realizado na Suíça em 2008, 54 a 63% dos pacientes avaliados retrospectivamente apresentaram recorrências e o intervalo entre episódios sucessivos foi de 1,0 e 1,7 anos nos três primeiros episódios (Garweg, Scherrer et al. 2008). Outros estudos retrospectivos mostram índices de recidiva de 79% em períodos superiores a cinco anos (Bosch-Driessen, Berendschot et al. 2002) e 79,84% em um *follow-up* médio de 70+/-73.5 meses, com intervalo médio entre o diagnóstico e a primeira recidiva de 43.57+/-48.46 meses, com diminuição dos intervalos entre as recidivas subsequentes para 24.44+/-26.5 meses (Accorinti, Bruscolini et al. 2009).

Postula-se que a idade do indivíduo, sua idade no primeiro episódio (Holland 2009, Reich, Ruppenstein et al. 2014), uso de medicações específicas para tratamento (Phan, Kasza et al. 2008, Winterhalter, Severing et al. 2010), número de episódios de reativação e características imunogenéticas possam interferir no risco de recorrências (Holland, Crespi et al. 2008, de-la-Torre, Rios-Cadavid et al. 2009). Em estudo realizado na Holanda foi relatado um risco maior de recidiva [RR 1.74 (1.06–2.86), $P=0.03$] após um episódio de retinocoroidite ativa em pacientes com idade superior a 40 anos (Holland, Crespi et al. 2008), porém outros estudos não corroboraram com este achado (Garweg, Scherrer et al. 2008). A comparação destes dois estudos se complica pelas diferentes metodologias utilizadas, mas o que parece justificar esses dados discordantes é o fato de, na análise, considerar ou não a idade do primeiro episódio e os intervalos livres de atividade de doença ocular. A associação de episódios de recorrência da toxoplasmose ocular com a gestação e procedimentos intraoculares foi aventada, porém não foi

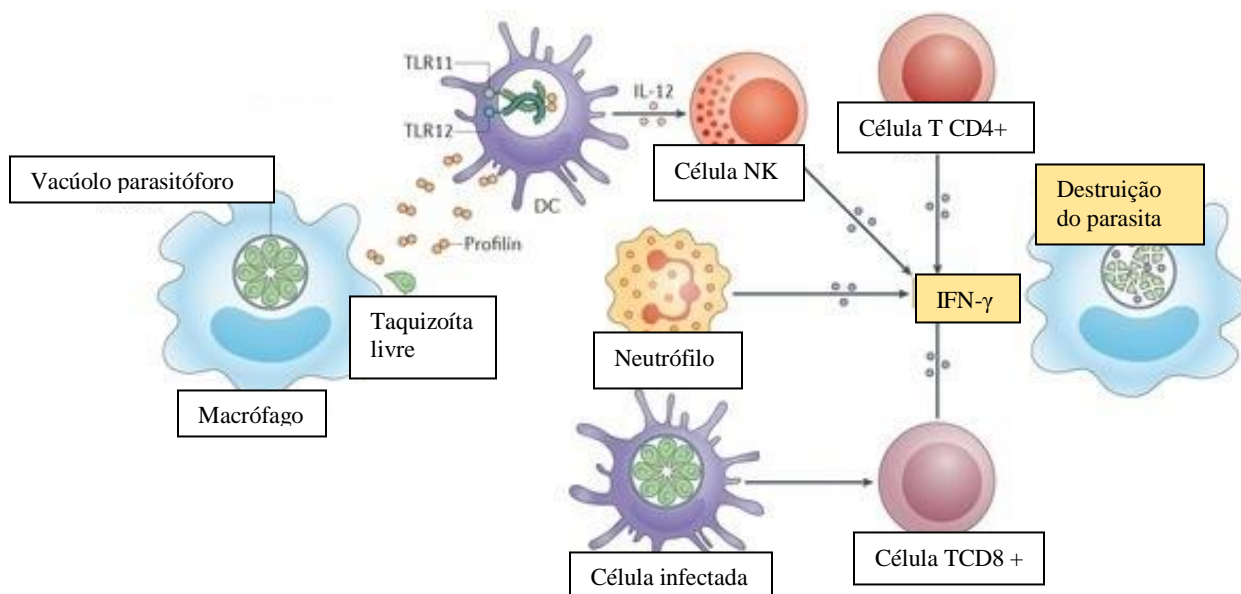
comprovada (Braakenburg, Crespi et al. 2014, Heringer, Oueghlani et al. 2014, Reich, Ruppenstein et al. 2014).

2.4- Imunopatogenia

A complexa interação do *T. gondii* com os mecanismos de defesa do hospedeiro é determinante para o curso da infecção e das manifestações clínicas da toxoplasmose. O parasita é extremamente eficaz em produzir uma infecção crônica em humanos, que é contida por mecanismos imunes eficientes na maioria dos indivíduos imunocompetentes (figura 7).

Figura 7- Mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *T. gondii*.

Adaptado de: Felix Yarovinsky, Innate immunity to *Toxoplasma gondii* infection Nature, 2014



O *T. gondii* é capaz de invadir qualquer célula nucleada do hospedeiro, sua multiplicação intracelular pode causar a lise da célula e liberação de taquizoítas (fase aguda da infecção-proliferativa) ou a formação de cistos contendo bradizoítas (fase crônica da infecção). Os taquizoítas induzem uma resposta imune intensa mediada por macrófagos, linfócitos T e células NK (*natural killers*) e intensificada por citocinas como a interleucina 12 (IL-12) e interferon gamma (IFN- γ) (Denkers and Gazzinelli 1998).

A imunidade contra o *T gondii* pode ser dividida em dois estágios, o primeiro de curta duração seguido de um segundo persistente. No primeiro estágio as células apresentadoras de antígenos (APCs) produzem IL-12 que estimulam as células NK a produzir IFN- γ , que tem papel fundamental na sobrevivência do hospedeiro restringido a multiplicação dos parasitas (Gazzinelli, Hieny et al. 1993, Denkers and Gazzinelli 1998). A resposta imunológica tardia envolve células T CD4+ e T CD8+ que combatem a infecção pelo parasita por meio do efeito citotóxico e também pela produção adicional de IFN- γ . A importância das células T CD4+ na infecção é explicada pelos mecanismos efetores induzidos pelo IFN- γ que são necessários para que macrófagos produzam respostas antimicrobianas potentes (Cohen, Maurer et al. 2013).

As células T CD8+ tem um papel complexo no controle da infecção pelo *T. gondii*, além de produzirem IFN- γ , podem destruir células infectadas com alta especificidade. Estas células específicas para o epítipo P30 do *T. gondii*, por exemplo, podem destruir o parasita no meio extracelular ou no interior de macrófagos *in vitro*. Além deste, diversos outros epítipos antigênicos que geram resposta similar já foram identificados (Kasper, Khan et al. 1992, Sturge and Yarovinsky 2014).

O IFN- γ regula a produção da enzima que sintetiza óxido nítrico, que participa de diversas vias metabólicas que produzem radicais livres tóxicos para parasitas intracelulares. O IFN- γ também induz a indoleamina 2,3 dioxigenase, enzima que está envolvida no catabolismo do triptofano, degradando-o. Como o *T. gondii* é dependente de triptofano para se multiplicar, esse mecanismo também é de suma importância para o controle da sua proliferação (Gupta, Carlin et al. 1994). Em análise realizada com células mononucleares do sangue periférico de indivíduos com retinocoroidite toxoplásmica verificou-se uma taxa de proliferação significativamente maior e maiores níveis de IL-1, TNF e IL-10 quando comparados a indivíduos soropositivos para *T. gondii* sem lesão ocular e com toxoplasmose congênita. Em contrapartida as células dos indivíduos sem lesão retinocoroidiana produziram mais IFN- γ após estímulo do que os outros dois grupos. Isto sugere que a resistência a toxoplasmose ocular possa estar relacionada a IL-12 e IFN- γ e que a susceptibilidade a produção de IL-1 e TNF (Yamamoto, Vallochi et al. 2000). Pesquisas com camundongos geneticamente deficientes na produção de IL-12 e IFN- γ mostraram a importância dessas citocinas no controle da infecção e da proliferação precoce do parasita,

assim como a IL-10 é essencial para regular a inflamação e limitar a extensão da patologia (Alexander, Scharton-Kersten et al. 1997).

O olho humano tem aspectos imunológicos bastante peculiares, o que certamente contribui para que em muitos indivíduos a manifestação da retinocoroidite seja o único aspecto patológico relevante da infecção. É sabido que esta parte da anatomia humana é dotada de um “privilegio imunológico” concebido com o objetivo final de preservar a visão e proteger contra danos teciduais da inflamação. Além da barreira hemato-aquosa e hematorretiniana, há um microambiente ocular dotado de mecanismos bioquímicos imunossupressores. O humor aquoso contém neuropeptídeos, somatostatina, moléculas como indoleamina e a expressão de FasL na superfície celular que suprimem a ativação de células Th1. Além disso, células cultivadas do epitélio pigmentar da íris, corpo ciliar e retina estimuladas também podem suprimir a ativação dessas células Th1. Vários fatores solúveis e moléculas de superfície celular, suprimem o recrutamento de neutrófilos e de macrófagos para a câmara anterior, a ativação da cascata inflamatória de macrófagos e a ativação de células NK. Quais desses fatores são importantes no microambiente ocular para prevenir ou inibir a resposta inflamatória nas uveítes, ainda permanecem por ser definidos. A abundância de moléculas imunossupressoras produzidas por diversas células oculares indicam fortemente que há um bloqueio robusto na indução da inflamação ocular (Taylor and Kaplan 2010). Estudos realizados com epitélio pigmentar retiniano (EPR) falharam em demonstrar a ação do óxido nítrico no controle da replicação do *T. gondii*. Entretanto foi documentado um efeito do IFN- γ , dose dependente, na inibição da multiplicação do parasita (Naginei, Pardhasaradhi et al. 1996). Estudos subsequentes mostraram que o IFN- γ induz a degradação do triptofano pelas células do EPR por meio do estímulo da enzima indoleamina 2,3 dioxigenase. A adição de triptofano no meio de cultura celular restaurou a capacidade de multiplicação do *T. gondii* sugerindo que o mecanismo de privação de L-triptofano induzido pelo IFN- γ é de fundamental importância para frear a proliferação do parasita no EPR humano (Taylor and Feng 1991, Naginei, Detrick et al. 2000). Em um modelo experimental de reativação de toxoplasmose ocular em camundongos foi observado um efeito protetor do IFN- γ e um efeito deletério da IL-6 em relação a integridade retiniana (Rochet, Brunet et al. 2015).

A resposta imune intraocular parece estar relacionada não somente ao hospedeiro, mas também ao parasita. Um estudo realizado recentemente sugeriu que haja uma resposta imune peculiar às diferentes cepas do *T. gondii*, sendo observada uma resposta inibitória na produção do IFN- γ por cepas atípicas. Isso estaria relacionado a maior gravidade do quadro ocular em indivíduos provenientes da América do Sul, onde se verifica a presença dessas cepas (Vaudaux, Muccioli et al. 2010, de-la-Torre, Sauer et al. 2013, Canon-Franco, Lopez-Orozco et al. 2014).

Particularidades da imunologia ocular, no que tange os mecanismos de proteção e defesa contra o *T. gondii* no microambiente retiniano de humanos, ainda não foram bem definidos. É sabido que a retina tem um sistema imunológico próprio ativamente coordenado por células da microglia e células dendríticas em conjunto com uma população rara de macrófagos perivasculares e com células do epitélio pigmentar retiniano (Parmeggiani, Romano et al. 2012). Os mecanismos imunológicos retinianos e sua senescência vêm sendo estudados em função de doenças degenerativas retinianas como a degeneração macular relacionada à idade e podem no futuro ajudar a elucidar o curso de infecções retinianas como a toxoplasmose e uma possível predisposição de idosos em ter quadros mais graves e recidivantes (Parmeggiani, Romano et al. 2012). Há também observações de uma maior susceptibilidade do endotélio vascular retiniano à infecção por taquizoítas do *T. gondii* quando comparada a fibroblastos da pele, o que pode explicar em parte a preferência do parasita pela retina (Smith, Franc et al. 2004).

O status imune do hospedeiro está relacionado à intensidade dos danos causados pela retinocoroidite, já que em pacientes com AIDS ou em uso de imunossupressores pode-se observar lesões extensas e com propensão à recidiva após a interrupção do tratamento (Holland, Engstrom et al. 1988, Holland 1989, Moorthy, Smith et al. 1993). Alterações imunológicas observadas em indivíduos idosos poderiam justificar quadros mais exuberantes verificados neste grupo populacional (Grubeck-Loebenstein and Wick 2002, Djukic, Nau et al. 2014). Aspectos imunológicos que possam indicar uma maior susceptibilidade à toxoplasmose ocular em indivíduos considerados imunocompetentes ainda não foram esclarecidos. Pesquisas sobre antígenos leucocitários humanos específicos (HLA) demonstraram associação do HLA-DQ3 e encefalite em pacientes com HIV e hidrocefalia na toxoplasmose congênita (Suzuki, Wong et al. 1996, Mack, Johnson et al. 1999). Meenken e colaboradores encontraram associação entre o HLA-B62 e sinais de gravidade da toxoplasmose ocular, entretanto outros estudos ainda não

confirmaram essa correlação (Meenken, Rothova et al. 1995). Apesar disso não se pode afirmar ainda que não exista associação do HLA e a ocorrência da doença ocular ou a sua gravidade (Holland 2004).

Outros aspectos imunológicos vêm sendo estudados como possíveis fatores de risco para a retinocoroidite toxoplásmica. Pesquisas recentes apontam aspectos imunogenéticos do hospedeiro como potenciais fatores de proteção (Jamieson, Peixoto-Rangel et al. 2010, Lees, Fuller et al. 2010) ou de risco para a retinocoroidite toxoplásmica. Genótipos relacionados com baixa produção de IL-10 poderiam estar associados a toxoplasmose ocular (Cordeiro, Moreira et al. 2010), assim como a interação entre o *T. gondii* e *Toll-like receptor 9* (TLR9) poderiam desencadear as respostas pró inflamatórias patogênicas severas no quadro ocular (Peixoto-Rangel, Miller et al. 2009). O polimorfismo genético dos genes que sintetizam IFN- γ pode estar relacionado a maiores ou menores níveis séricos desta citocina e conseqüentemente a resistência ou susceptibilidade a doenças infecciosas, inclusive a toxoplasmose ocular (Pravica, Perrey et al. 2000, Albuquerque, Aleixo et al. 2009, Neves Ede, Curi et al. 2012, Silva, Naveca et al. 2014). Na análise do polimorfismo genético para IFN- γ +874 T/A, a presença do alelo A estaria relacionada a fenótipos com menor produção de IFN- γ (Pravica, Perrey et al. 2000) o que poderia predispor a formas mais graves da toxoplasmose e possivelmente estar relacionado às diferentes manifestações clínicas oculares.

2.5- Tratamento

O uso de antimicrobianos para tratamento de episódios de atividade da toxoplasmose ocular é amplamente difundido entre especialistas em uveítes, apesar dos seus benefícios não terem sido totalmente comprovados (Stanford, See et al. 2003, Stanford and Gilbert 2009). Faltam na literatura científica estudos metodologicamente irrefutáveis que comprovem a eficácia do tratamento e seus benefícios em longo prazo. Idealmente as drogas utilizadas para tratar a toxoplasmose ocular deveriam ser parasiticidas, penetrar bem nos tecidos oculares, ser efetivas contra taquizoítas e bradizoítas e não apresentar efeitos adversos (Stanford and Gilbert 2009). Infelizmente nenhum esquema terapêutico para toxoplasmose preenche todos esses requisitos, fazendo com que os objetivos principais do tratamento sejam diminuir a proliferação dos

parasitas e conter a inflamação, diminuindo a possibilidade de complicações e sequelas. Até o momento nenhuma droga demonstrou ser comprovadamente cisticida (Stanford and Gilbert 2009), o que propicia a permanência de cistos viáveis em diversos tecidos e provavelmente também no tecido retiniano. Foi sugerido que o atovaquone poderia diminuir a frequência de recorrências da retinocoroidite toxoplásmica, porém isso ainda não foi comprovado (Winterhalter, Severing et al. 2010). Apesar do desenvolvimento de novas drogas, nenhum esquema se mostrou mais eficaz para o tratamento da toxoplasmose ocular do que a associação de sulfadiazina, pirimetamina, prednisona e ácido folínico, mas o uso de outros esquemas que incluam sulfametoxazol associado ao trimetoprim, azitromicina, clindamicina entre outros, também são aceitáveis (Soheilian, Sadoughi et al. 2005, de-la-Torre, Stanford et al. 2011, Harrell and Carvounis 2014). O uso de clindamicina e dexametasona intraoculares demonstrou segurança e eficácia no tratamento da toxoplasmose ocular e pode ser considerada uma opção para casos refratários e para pacientes que não tolerem medicações de uso oral (Kishore, Conway et al. 2001, Baharivand, Mahdavi-fard et al. 2013, Hosseini, Abrishami et al. 2014).

Em 2002 Silveira e colaboradores demonstraram que o uso de sulfametoxazol e trimetoprim poderia ser útil na profilaxia de recidivas (Silveira, Belfort et al. 2002), porém não foram realizados estudos que comprovassem a eficácia dessa estratégia até 2013. Felix e colaboradores realizaram um ensaio clínico duplo cego, randomizado mascarado com uso de placebo, em 90 pacientes e verificaram que no grupo que usou SMX-TMP não houve recidiva (Felix, Lira et al. 2014). Apesar do curto período de acompanhamento desse estudo sua qualidade metodológica o torna extremamente importante e suscita a necessidade de estudos que abordem a profilaxia das recidivas e os indivíduos mais susceptíveis que poderiam se beneficiar dessa abordagem.

3. JUSTIFICATIVA

Mesmo sendo uma característica marcante que é determinante para o prognóstico visual dos pacientes acometidos, o caráter recorrente da toxoplasmose ocular é surpreendentemente pouco estudado. A literatura científica é escassa e os poucos artigos existentes não fornecem respostas incontestáveis sobre possíveis fatores associados às recidivas da retinocoroidite toxoplásmica no Brasil e no mundo (Bosch-Driessen, Berendschot et al. 2002, Holland 2003, Braakenburg, Crespi et al. 2014).

Estudos retrospectivos realizados no exterior sugerem que fatores como a idade e o intervalo de tempo sem recidivas do quadro ocular influenciariam o risco de recorrências (Holland, Crespi et al. 2008, Holland 2009), porém esses aspectos ainda não foram estudados no Brasil, onde supõe-se a presença de cepas mais virulentas e se verifica as mais elevadas prevalências do mundo (Glasner, Silveira et al. 1992, Vaudaux, Muccioli et al. 2010).

A pesquisa dos polimorfismos de genes que codificam citocinas poderá contribuir para a compreensão dos fatores genéticos do hospedeiro, que possam estar influenciando no curso da infecção por *T. gondii*. Apesar do polimorfismo no gene que codifica o IFN- γ , na posição +874 (T/A) já ter sido associado com a susceptibilidade ao desenvolvimento da toxoplasmose ocular (Albuquerque et al., 2009), não foram encontrados dados sobre a correlação entre a recorrência de retinocoroidite toxoplásmica e esse polimorfismo genético, na pesquisa bibliográfica que utilizou as bases de dados do Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) nos últimos 20 anos. Uma melhor compreensão do papel destes polimorfismos na geração de uma resposta imunológica protetora poderia identificar os indivíduos mais vulneráveis. Isso, futuramente, poderia ajudar a orientar o acompanhamento e a elaboração de estratégias que evitem a perda de visão pela toxoplasmose ocular.

Após o estudo de Felix e colaboradores, que novamente aventou a possibilidade de proporcionar aos pacientes uma alternativa na prevenção de recidivas (Felix, Lira et al. 2014), torna-se fundamental o estudo dos susceptíveis para que a utilização de antimicrobianos seja racional e direcionada aos indivíduos com maior risco de recorrência.

Com o objetivo de caminhar nesse sentido, o estudo que ora se apresenta realizou o acompanhamento de um grupo de pacientes com toxoplasmose ocular diagnosticada no Laboratório de Oftalmologia Infecciosa do INI-Fiocruz, determinando a frequência de recidivas nesta população e avaliando possíveis fatores de risco associados.

O conhecimento de padrões de recorrência e de fatores de risco da toxoplasmose ocular pode trazer benefícios tanto no prognóstico quanto no manejo e acompanhamento dos indivíduos acometidos, fornecendo também indícios para o esclarecimento da fisiopatogenia da doença.

4. OBJETIVOS:

4.1. Objetivo Geral:

Determinar a frequência das recidivas e analisar possíveis fatores de risco associados aos episódios de recorrência, em um grupo de pacientes com diagnóstico de toxoplasmose ocular atendidos pelo Laboratório de Oftalmologia Infecciosa do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI).

4.2. Objetivos específicos:

1. Descrever características clínicas e a frequência de episódios de recidiva da toxoplasmose ocular após um episódio de retinocoroidite ativa.
2. Descrever a frequência dos polimorfismos genéticos do IFN- γ +874T/A na coorte.
3. Verificar a associação de episódios de recidiva nos primeiros anos após um episódio de retinocoroidite ativa com: sexo, idade, número de lesões retinocoroidianas inicial e genótipos de IFN- γ +874T/A

5. ARTIGO 1

**Ocular toxoplasmosis clinical characteristics and visual outcome in
a prospective study**

Ana Luisa Quintella do Couto Aleixo, André Luiz Land Curi, Elieser Israel Benchimol, Maria
Regina Reis Amendoeira

Comentários:

Este artigo em construção descreve as características clínicas e a frequência de episódios de recidiva de toxoplasmose ocular em 230 de pacientes acompanhados no INI, atendendo ao objetivo 1.

Os indivíduos envolvidos nesse trabalho foram selecionados entre 1912 pacientes atendidos pelo mesmo oftalmologista entre janeiro de 2010 e janeiro 2014, 820 (42.88%) apresentavam diagnóstico de toxoplasmose ocular, 274 foram considerados elegíveis e aceitaram participar do estudo, destes, 26 (9.48%) não compareceram aos retornos programados nos prazos estipulados e 17 (6.20%) preencheram outros critérios de exclusão. O período de acompanhamento variou de 269 a 1976 dias e serão utilizados para a elaboração do artigo os dados de acompanhamento até 31 de julho de 2015.

Toxoplasmic Retinochoroiditis: clinical characteristics and visual outcome in a prospective study

Sub title: High recurrence rates of ocular toxoplasmosis and association of complications, age and retinochoroidal location with visual outcome was assessed in 230 followed patients.

Abstract

Purpose: to ascertain the clinical features and visual outcome of toxoplasma retinochoroiditis in a large series of cases.

Patients and Methods Two hundred and thirty patients diagnosed with toxoplasma retinochoroiditis were prospectively followed for periods ranging from 269 to 1976 days. All patients presented active retinochoroiditis and positive IgG *T. gondii* serology at the beginning of the study and received a specific drug treatment for toxoplasmosis, both in the first episode and in the subsequent recurrences.

Results: The group involved 118 (51.30%) men and 112 (48.70%) women, with ages ranging from 14 to 77 years, mean of 32.37 years (SD = 11.38). Primary retinochoroidal lesions were observed in 52 (22.61%) cases and active retinochoroiditis combined with old scars in 178 (77.39%) patients at the beginning of the study. A hundred sixty two recurrence episodes in 104 (45.22%) patients were observed during follow-up. Posterior segment complications were observed in 73 (31.74%) patients. Retinochoroidal lesions adjacent to the optic nerve and in the macular area were observed in 27 of 40 (67.50%) cases of severe visual loss (VA=20/200 or worse).

Conclusion: Toxoplasma retinochoroiditis presents a high recurrence rate in the first years of follow-up after an active episode. Severe visual loss was associated with location of the retinochoroidal scar, recurrences and posterior segment complications. It is crucial to consider the location of the lesion in studies analyzing vision prognosis as a measure for treatment effectiveness and prevention strategies.

Introduction

Ocular involvement by *Toxoplasma gondii* may cause severe visual loss and is the main etiology of posterior uveitis in many parts of the world, however questions about the course of the disease remain unanswered.¹⁻³ Up to this day there is no consensus on treatment effectiveness and risk factors for the occurrence and recurrence of this eye disease.^{2 4-6} Brazil hosts the highest prevalence ever described for ocular toxoplasmosis with possible preponderance of different strains from those that predominate in Europe and North America, this alone would possibly justify clinical differences and long term outcome⁷⁻¹⁰. The plethora of factors that potentially affect the course of the disease and the need of long follow-ups, explain the great difficulty of its study and creates space for the proliferation of retrospective methodologies in scientific literature. To observe outcomes of toxoplasma retinochoroiditis (TRC) and especially the causes of vision loss in affected patients is crucial to guide the analysis of prevention strategies and treatment. The study herein presented describes the clinical characteristics of a series of prospectively followed cases of toxoplasma retinochoroiditis, analyzing the course of the disease, recurrence frequency and factors that may influence the visual prognosis.

Patients and methods

A longitudinal, prospective study with 230 patients with active TRC consulted at the outpatient unit of the Infectious Ophthalmology Laboratory of Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI) was conducted after approval by the INI Ethics Committee (CAAE 0075.0.009.00011). These individuals were selected by the same ophthalmologist from 1912 patients examined between 2010 and 2014 of which 820 (42.88%) presented diagnosis of TRC. Two hundred seventy four were considered eligible and agreed to participate in the research signing an informed consent, but 26 (9.48%) missed follow-up consultation and 18 (6.56%) met other exclusion criteria.

For the purpose of this study, the diagnosis of active toxoplasmic retinochoroiditis was based on seropositivity for *Toxoplasma gondii* and clinical criteria formulated by Holland *et al.*¹¹ Primary OT was defined as creamy-white exudative focal retinochoroiditis not associated with

retinochoroidal scars in either eye. Recurrent OT was defined as a focal active retinochoroiditis associated with retinal scarring on the same or contralateral eye.⁷

Episodes of anterior segment inflammation in eyes with retinochoroidal scars had previously been described in patients with ocular toxoplasmosis and were not considered recurrences.¹¹ Patients with multiple exudative lesions of retinochoroiditis were also not included.

Patients with comorbidities such as chronic renal failure, systemic infections as AIDS, syphilis and tuberculosis were not considered eligible as well as those with diagnosed auto immune diseases. History of intravenous drugs use, cancer chemotherapy, immunosuppressive drugs or peri and intraocular steroids were also considered exclusion criteria. In patients with single and unilateral exudative retinochoroiditis diagnostic tests for syphilis (VDRL and TPHA, immunoflocculation and hemagglutination for *T. pallidum*) and HIV 1 and 2 (rapid test and / or serology by ELISA) were performed in the Laboratory of Immunology and Immunogenetics of the INI and excluded in case of positivity. Individuals with single lesions who did not respond to treatment with the specific drug scheme for toxoplasmosis during the first 45 days and who were pregnant during any recurrent episodes were also excluded.

Follow-up

Follow-up visits were scheduled within 30 or 45 days and every year after the initial consultation. Individual returns were programmed according to the presence or absence of complications and patients were instructed to seek the Infectious Ophthalmology Laboratory of INI at any time in case of eye symptoms, especially blurred vision, red eye or floaters. Patients who did not return on the scheduled dates were contacted by phone or mail and were only included in the study if examined within 45 days after the initial consultation and followed for at least 8 months. Retinography was performed for documentation and monitoring of the retinochoroidal lesions whenever possible. Visual acuity (VA) of 20/200 or worse with the best correction in the affected eye was considered severe visual loss.

All patients with active retinochoroidal lesions, both in the initial active episode and in the subsequent reactivations, were treated for 30 to 45 days with specific drug scheme for toxoplasmosis (sulfadiazine 4 x 1g daily, pyrimethamine 25-50 mg daily, folic acid 15 mg every other day and prednisone 0.5 to 1 mg / kg / day as the initial dose followed by gradual

tapper off) for 4 weeks or alternatively with 800mg-160mg 12/12h sulfametoxazole/trimethoprim (SMZ-TMP) and prednisone or clindamycin (4 x 300 mg daily) replacing sulfadiazine in case of allergy. Serologic tests for toxoplasmosis were performed at the Toxoplasmosis Laboratory of IOC-Fiocruz by immunoenzymatic test (ELISA) and indirect immunofluorescence assay (RIFI). Follow-ups through July 2015 were used in the result analysis. Data analysis employed summary measures such as means and medians of quantitative variables and percentages for qualitative variables. To investigate the association between severe visual loss and posterior segment complications, age, location of retinochoroidal lesion and recurrence during follow-up, the chi-square test was used and P-values <0.05 were considered significant.

Results

We prospectively followed 230 patients, 118 (51.30%) men and 112 (48.70 women for periods ranging from 269 to 1976 days, mean 1060 days. All patients included in the study reported to live in the State of Rio de Janeiro and only one reported nationality other than Brazilian. Ages ranged from 14 to 77 years old (mean = 32.37, SD = 11.38) distributed as shown in table 1.

Table 1. Age distribution of 230 patients with toxoplasma retinochoroiditis observed at INI

Age in years	N/ %	Cum %
<20	22/ 9.57	9.57
20 -29	85/ 36.96	46.53
30-39	73/ 31.74	78.27
>40	50/ 21.74	100.0
Total	230/100.0	100.0

Most patients (68.7%) were between 20-39 years old and It was possible to determine the age of the first episode in only 83 (36.08%) patients. Subclinical new retinochoroidal lesions were detected in 23 of 162 (14.19%) recurrences episodes of the follow-up, by visualization of small peripheral active lesions in routine consultations, by photographic documentation or description

of the number of lesions. A hundred fifty nine (69.13%) individuals could be identified with evidences of a subclinical scenario of ocular toxoplasmosis through life, or by observing subclinical episodes during follow up, or by finding retinochoroidal scars in patients with no preceding history of uveitis symptoms at admission. At the beginning of the study 52 (22.61%) patients with primary retinochoroidal lesions and 178 (77.39%) with recurrent lesions were observed. In 91 of 178 (51.12%) individuals it was associated with one scar and in 87 (48.87%) individuals it was associated with more than one retinochoroiditis scar. There were 162 recurrence episodes in 104 (45.22%) patients during follow-up, 53 episodes (32.71%) occurred within the first year, 53 (32.71%) in the second year and 53 (32.71%) in the subsequent years. Among 104 patients who presented recurrence, 14 (13.46%) individuals had two episodes in the same year and 43 (41.74%) had more than one episode of recurrence throughout follow-up. Recurrences were observed away from previous scars in 20 (12.34%) of the 162 episodes. Recurrences were not observed in 19 of the 52 (36.53%) patients with primary lesion during the studied period. At the beginning 177 of 230 (76.96%) individuals had unilateral disease and 9 (3.91%) developed retinochoroidal lesion in the otherwise healthy eye during follow-up.

It was possible to retrospectively identify congenital toxoplasmosis in only one case (0.43%), and acute systemic symptomatic infection in three (1.3%) of 230 individuals; the infection moment was undeterminable in the remaining patients. Positive IgM serology for *T. gondii* was found in 21 (9.13%) individuals.

At least one central lesion (within the large vascular arcades) was observed in 172 (74.78%) patients, and in 58 (25.22%) only peripheral lesions were seen. Ninety (52.32%) of these 172 patients had retinochoroidal lesions adjacent to optic disc or in the macular area. Posterior segment complications attributable to TRC (described in table 2) were observed in 73 of 230 (31.74%) patients and it was more frequent in patients older than 40 years of age ($p = 0.008$). Five patients (2.17%) had outer punctate toxoplasmosis diagnosis. Vasculitis, neuro-retinitis and perilesional neovascularization were observed respectively in 14 (6.08%), 3 (1.30%) and 4 (1.74%) of the 230 patients and were not considered complications but clinical manifestations of ocular toxoplasmosis.

Table 2. Complications of posterior segment attributable to toxoplasma retinochoroiditis in 73 of 230 patients followed at the INI.

	N/%
Sub-retinal fibrosis	1 (1.18%)
Vitreous hemorrhage	1 (1.18%)
Peripheral rupture	1 (1.18%)
Macular hole	1 (1.18%)
Persistent macular edema	3 (3.53%)
Retinal hemorrhage	4 (4.70%)
Optic atrophy	2 (2.35%)
Retinal Detachment	4 (4.70%)
Macular pucker	8 (9.42%)
Epi-retinal membrane	23 (27.05%)
Residual vitreous opacity	37(43.53%)
Total	85 (100%)

Two hundred and eight (90.43%) followed patients initiated treatment of acute episodes with specific scheme for toxoplasmosis with sulfadiazine, pyrimethamine, prednisone and folinic acid, 15 patients with SMZ-TMP (6.52%) and 7 (3.04%) had allergic reactions that justified the replacement of sulfadiazine by clindamycin and 11 (4.78%) patients discontinued treatment without medical advice due to side effects of medications. Discontinuation of the treatment was not associated to with recurrences ($p= 0.76$) or presence of complications ($p= 0.99$).

At the end of the follow-up 122 (53.04%) patients had a decrease in visual acuity attributable to after-effects of the posterior uveitis (VA <20/30), 40 of 230 patients (17.39%) had severe vision loss (VA =20/200 or worse) configuring blindness of the affected eye but in only 1 of 62 (1.61%) patients with bilateral lesions the visual acuity 20/200 or worse in both eyes. There was association between severe visual loss and retinochoroidal location, complications and recurrences during follow up but not with age >40 years (table 3).

Table 3- Factors related do severe vision loss in 230 patients with ocular toxoplasmosis (univariate analysis).

	Severe visual loss		p value
	Yes N=40 (%)	No N=190 (%)	
Posterior segment complications (N=73)	21 (52.50)	52 (27.37)	0.0035
Age >40 years old (N=50)	12 (30.0)	38 (20.0)	0.236
Adjacent to optic nerve and macular lesion (N=90)	27 (67.50)	63 (33.16)	0.00011
Recurrence during follow-up (N=104)	27 (67.50)	77 (40.52)	0.0032

Discussion

Clinical manifestations of toxoplasmic retinochoroiditis have been described extensively in the literature, however the vast majority of the studies involve patients treated at different centers, with different therapeutic regimens, with short follow-ups or retrospectively analyzed.¹²⁻¹⁶ This study prospectively followed 230 patients from a single center and evaluated on a scheduled manner. Monitoring of asymptomatic patients involved active search and persistent calls especially after the first year of follow-up which provided the detection of subclinical episodes of recurrence during follow-up. We observed 159 (69.13%) subjects with evidence of asymptomatic recurrent episodes over a lifetime, this shows that the disease is subclinical in many individuals. Finding high rates of asymptomatic lesions may denote an underestimation of the frequency of the disease in individuals infected with *T. gondii*, a benign aspect due to the low morbidity associated with many lesions, but a hidden danger, with indefinite prognosis in patients in whom a retinochoroiditis scar is randomly diagnosed in clinical practice. This demonstrates the importance of studying risk factors associated with the recurrence of ocular toxoplasmosis in order to identify which individuals are more susceptible to the disease and devise strategies for monitoring and prevention.

Active seeking of asymptomatic patients during follow-up was a strategy used to avoid the bias of monitoring just patients who had more severe and recurrent disease. Unfortunately, it was not

possible to separate individuals in congenital and acquired ocular toxoplasmosis groups because in only 4 (1.73%) of 230 cases the moment of infection was certain. Serology for toxoplasmosis with positive IgM antibodies was detected in 21 (9.13%) followed patients, assuming acquired disease in such cases. The low percentage of serologic confirmed acquired cases does not allow inferences about the mode of infection acquisition by the entire population. The predominance of quiescent retinochoroidal scars regarding the frequency of primary lesions (22.61%) has been described previously^{1 12 17 18}. Individuals with primary retinochoroiditis lesion and no recurrence during the follow-up were included after negative results for HIV and syphilis tests and if responded to specific drug treatment for toxoplasmosis, meeting these criteria, they were considered highly provable of TRC. The studied population showed a homogeneous distribution in relation to gender, and a larger number of cases among 20-29 years and 30-39 years (36.96% and 31.74% respectively) was also observed in other series described in literature, which although exhibiting distinct methodological characteristics, show a similar age distribution pattern.^{1 12 19 20} One hundred and sixty two episodes of recurrence in 104 (45.21%) patients were observed during follow-up, and this recurrence rate is similar to other studies.^{16 21} It was found that 53 (32.71%) episodes of recurrence took place within the first year of follow-up and other 53 (32.71%) in the second year, which suggest a high risk of recurrence in the first two years after an episode of active retinochoroiditis, however, this should be confirmed with a longer follow-up. If we consider that other studies involving subjects treated with different therapeutic regimens and isolated corticosteroids had similar recurrence rates, it can be assumed that the treatment used in this series of cases may have little influence on the frequency of recurrences.

Some representative series of outbreaks, such as those occurred in Canada and India, found much lower rates of recurrence; this may be related to the strain of *T. gondii* involved and the particular characteristics of the population evaluated, such as the time of acquiring the disease and even a possible re-infection as the cause of recurrence.^{13 22}

The occurrence of severe visual loss in the affected eye was observed in 40 (17.39%) of 230 patients, a slightly lower incidence of blindness when compared to other series.¹² As expected, severe visual loss was associated with the location of the retinochoroidal lesions, recurrence and with the occurrence of complications. The association of individuals with more than 40 years of age and complications suggests a tendency of disease severity in patients of this age group that requires further studies especially concerning recurrences in this population. The rate of retinal

detachment and the overall rate of complications was slightly smaller than that previously described in other series, which may be eventually related with the treatment regimen used.^{23 24} Several studies in literature consider the visual outcome and number of lesions as a measure to assess the effectiveness of therapeutic regimens and prevention strategies, and if this is done without taking into consideration the location of the lesion, erroneous conclusions may be drawn, as the location of the lesion is not treatment related.^{6 25}

Involvement of the otherwise healthy eye developed in only 9 (3.91%) patients who started the study with unilateral disease and can be considered a rare event. The frequency of bilateral retinochoroidal scars has been described in 22-44% of patients in other series, and it is similar to the frequency found in our study.^{1 12 18 19}

In summary, recurrences were observed in 45.21% of the followed patients and the severe visual loss found in less than 20% of patients, and it was associated with the location of the retinochoroidal scar, recurrences and posterior segment complications.

Ocular toxoplasmosis has high recurrence rates in the first years of follow-up after an active episode. It is crucial to consider the location of the retinochoroidal lesion in studies analyzing the visual outcome as a measure of the effectiveness of treatment and prevention strategies.

Footnotes

Contributors Aleixo, ALQC, Amendoeira MR, and Benchimol, E, conceived the study. Aleixo ALQC selected all the patients and conducted the statistical analyses. Curi, ALL and Benchimol, E, helped improving protocols. All the authors revised the final version of the manuscript.

Funding This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None.

Ethics approval Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil (CAAE 0075.0.009.00011).

References

1. Friedmann CT, Knox DL. Variations in recurrent active toxoplasmic retinochoroiditis. *Archives of ophthalmology* 1969;**81**(4):481-93.
2. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: epidemiology and course of disease. *American journal of ophthalmology* 2003;**136**(6):973-88.
3. Holland GN, Lewis KG, O'Connor GR. Ocular toxoplasmosis: a 50th anniversary tribute to the contributions of Helenor Campbell Wilder Foerster. *Archives of ophthalmology* 2002;**120**(8):1081-4.
4. Butler NJ, Furtado JM, Winthrop KL, et al. Ocular toxoplasmosis II: clinical features, pathology and management. *Clinical & experimental ophthalmology* 2013;**41**(1):95-108.
5. Garweg JG, Stanford MR. Therapy for ocular toxoplasmosis--the future. *Ocular immunology and inflammation* 2013;**21**(4):300-5.
6. Harrell M, Carvounis PE. Current treatment of toxoplasma retinochoroiditis: an evidence-based review. *Journal of ophthalmology* 2014;**2014**:273506.
7. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part II: disease manifestations and management. *American journal of ophthalmology* 2004;**137**(1):1-17.
8. Vaudaux JD, Muccioli C, James ER, et al. Identification of an atypical strain of toxoplasma gondii as the cause of a waterborne outbreak of toxoplasmosis in Santa Isabel do Ivaí, Brazil. *The Journal of infectious diseases* 2010;**202**(8):1226-33.
9. Verma SK, Ajzenberg D, Rivera-Sanchez A, et al. Genetic characterization of *Toxoplasma gondii* isolates from Portugal, Austria and Israel reveals higher genetic variability within the type II lineage. *Parasitology* 2015:1-10.
10. Glasner PD, Silveira C, Kruszon-Moran D, et al. An unusually high prevalence of ocular toxoplasmosis in southern Brazil. *American journal of ophthalmology* 1992;**114**(2):136-44.
11. Holland GOCG, Belfort R Jr, Remington JS. Toxoplasmosis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, . *Ocular Infection & Immunity*. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book, Inc. :1183–1223, 1996.
12. Bosch-Driessen LE, Berendschot TT, Ongkosuwito JV, et al. Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients. *Ophthalmology* 2002;**109**(5):869-78.
13. Burnett AJ, Shortt SG, Isaac-Renton J, et al. Multiple cases of acquired toxoplasmosis retinitis presenting in an outbreak. *Ophthalmology* 1998;**105**(6):1032-7.
14. de-la-Torre A, Rios-Cadavid AC, Cardozo-Garcia CM, et al. Frequency and factors associated with recurrences of ocular toxoplasmosis in a referral centre in Colombia. *The British journal of ophthalmology* 2009;**93**(8):1001-4.
15. Accorinti M, Bruscolini A, Pirraglia MP, et al. Toxoplasmic retinochoroiditis in an Italian referral center. *European journal of ophthalmology* 2009;**19**(5):824-30.
16. Garweg JG, Scherrer JN, Halberstadt M. Recurrence characteristics in European patients with ocular toxoplasmosis. *The British journal of ophthalmology* 2008;**92**(9):1253-6.
17. O'Connor GR. Manifestations and management of ocular toxoplasmosis. *Bulletin of the New York Academy of Medicine* 1974;**50**(2):192-210.
18. Rothova A. Ocular involvement in toxoplasmosis. *The British journal of ophthalmology* 1993;**77**(6):371-7.
19. Gilbert RE, Dunn DT, Lightman S, et al. Incidence of symptomatic toxoplasma eye disease: aetiology and public health implications. *Epidemiol Infect* 1999;**123**(2):283-9.
20. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: the influence of patient age. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 2009;**104**(2):351-7.
21. Bosch-Driessen EH, Rothova A. Recurrent ocular disease in postnatally acquired toxoplasmosis. *American journal of ophthalmology* 1999;**128**(4):421-5.

22. Balasundaram MB, Andavar R, Palaniswamy M, et al. Outbreak of acquired ocular toxoplasmosis involving 248 patients. Archives of ophthalmology 2010;**128**(1):28-32.
23. Bosch-Driessen LH, Karimi S, Stilma JS, et al. Retinal detachment in ocular toxoplasmosis. Ophthalmology 2000;**107**(1):36-40.
24. Faridi A, Yeh S, Suhler EB, et al. Retinal detachment associated with ocular toxoplasmosis. Retina (Philadelphia, Pa) 2015;**35**(2):358-63.
25. Felix JP, Lira RP, Zacchia RS, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo to reduce the risk of recurrences of Toxoplasma gondii retinochoroiditis: randomized controlled clinical trial. American journal of ophthalmology 2014;**157**(4):762-66.e1.

6. ARTIGO 2

**Ocular toxoplasmosis: host risk factors for recurrences
in a prospective cohort study**

Ana Luisa Quintella do Couto Aleixo, Raquel Vasconcelos C. de
Oliveira, Maíra Cavalcanti Albuquerque, André Luiz Land Curi,
Elieser Israel Benchimol, Maria Regina Reis Amendoeira

Comentários:

Este artigo discute a associação de características como gênero, idade, número de lesões retinocoroidianas inicial e genótipos de IFN- γ +874 T/A com a ocorrência de recidivas. Atende aos objetivos específicos 2 e 3.

Foram analisados 162 episódios de recorrência de toxoplasmose ocular ocorridos em 104 pacientes dos 230 acompanhados prospectivamente, com o objetivo de identificar fatores de risco associados à recidiva da doença.

Encontrou-se associação entre o número de lesões inicial e a idade dos indivíduos estudados com um maior risco de reativação da retinocoroidite toxoplásmica. O baixo poder explicativo (R^2) dos modelos estatísticos aplicados é justificado pelo pequeno número de variáveis utilizadas e pelas variáveis ainda desconhecidas não incluídas, restritas à forma de coleta dos dados. Geralmente em análises de sobrevida, um modelo excepcional, explica no máximo 30%, devido à variação individual. Isso é um indicativo para que no futuro se faça um estudo mais amplo, pensando em mais fatores de risco, visando a melhora do poder de explicação dos modelos utilizados.

Toxoplasmic Retinochoroiditis: recurrence risk factors in a prospective cohort study

Ana Luisa Quintella do Couto Aleixo, Raquel Vasconcelos C. de Oliveira, Maíra Cavalcanti Albuquerque, André Luiz Land Curi, Elieser Israel Benchimol, Maria Regina Reis Amendoeira

Abstract

Purpose: To analyze risk factors for recurrent toxoplasmic retinochoroiditis

Design: single center prospective case series

Population and Methods: A total of 230 patients with toxoplasmic retinochoroiditis were prospectively followed to assess recurrences. All patients were treated with specific drug scheme for toxoplasmosis in each episode of active retinochoroiditis. Individuals with chronic diseases and pregnant women were excluded. Survival analysis by Prentice, Williams and Peterson (PWP) models were performed to assess association between recurrences and age, number of retinochoroidal scars at initial evaluation, sex and interferon gamma +874 T/A gene polymorphism. One hundred sixty two recurrence episodes were observed in 104 (45.22%) patients during follow-up that lasted from 269 to 1976 days. Mean age at admission was 32.37 years (SD=11.38).

Results: The risk of recurrence during follow up was influenced by age (HR= 1.02, 95% CI=1.01-1.04) and number of retinochoroidal lesions at the beginning of the study (HR=1.60, 95% CI=1.07-2.40). Homozygosis for IFN- γ gene polymorphism at position +874T/A was significant in the first statistical modeling (HR=1,49, 95% CI= 1.04- 2.14) but not confirmed in a second approach which excluded patients with primary lesion and no recurrence.

Conclusion: The risk of ocular toxoplasmosis recurrence after an active episode increased with age and was significantly higher in individuals with primary lesion, which suggests that individuals with this characteristic and the elderly could be benefited from recurrence prevention strategies with antimicrobials. Association between IFN- γ gene polymorphism at position +874T/A and recurrence should still be confirmed.

INTRODUCTION

Toxoplasmosis is widely distributed and has high prevalence around the world. In Brazil, the prevalence of ocular toxoplasmosis varies according to the area under study and can reach 17.7% of the population (Glasner, Silveira et al. 1992, Aleixo, Benchimol et al. 2009). Individuals affected by toxoplasmic retinochoroiditis (TRC) are at risk of recurrent episodes throughout their lives, and its occurrence may cause visual impairment. (Hay and Dutton 1995) (Friedmann and Knox 1969) Recurrence studies are extremely difficult to perform, mainly because they demand long follow-ups and also because recurrences may be influenced by an intricate network of possible and still unknown protection and risk factors. There are indications of a clustering pattern of recurrences and the course of the disease may be related to individual's age, transmission form, whether congenital or acquired, virulence of *T. gondii* strain and host susceptibility. (O'Connor 1983, Holland 2003, Holland 2009)

Recent researches indicate host immunogenetic aspects as potential protection (Jamieson, Peixoto-Rangel et al. 2010) or risk factors for TRC. (Cordeiro, Moreira et al. 2013). Immunologic mechanisms against infection by *T. gondii* and particularly its latency are not entirely understood, but it was suggested that an intense TH 1 response, with interferon gamma secretion is critical for host protection. (Suzuki, Orellana et al. 1988, Sullivan and Jeffers 2012) Genetic polymorphism of genes that synthesize interferon- gamma (IFN- γ) might be related to phenotypes with higher or lower response in IFN- γ production, what is possibly associated with the resistance or susceptibility to some infectious diseases including TRC. (Albuquerque, Aleixo et al. 2009, Silva, Naveca et al. 2014).

Despite recurrence negative impact on vision prognosis of TRC patients, there are few papers published on this characteristic of the disease related to potential triggering or individual susceptibility factors. From the clinical point of view, the paper published by Felix et al. in 2013 enhanced the use of antimicrobials in recurrence prophylaxis. They demonstrated in a double-masked randomized clinical trial the benefit of this strategy in TRC treatment, confirming evidence found by Silveira et al. in 2002 (Silveira, Belfort et al. 2002, Felix, Lira et al. 2014). Studying TRC recurrence is essential to guide the use of drug prophylaxis, helping to determine which group of individuals could be really benefited by this strategy.

The purpose of this study was to analyze TRC recurrence after an episode of active disease, identifying characteristics of the individuals at higher risk and a possible association with genetic polymorphism of the gene that synthesizes IFN- γ at position +874 T/A.

PATIENTS AND METHODS

One hundred and sixty two recurrent episodes of TRC were observed in 104 (45.22%) of the 230 prospectively followed patients. The patients were selected from the outpatient unit of Infectious Ophthalmology Laboratory of Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI) from January 2010 to January 2014 and were followed until July, 2015. The study was approved by the INI Ethics Committee (CAAE 0075.0.009.00011) and all patients signed a free informed consent form. Detailed description of the formation of this cohort and its characteristics has been previously published (artigo 1).

The study included patients with positive serology for *Toxoplasma gondii* and clinical diagnosis of active toxoplasmic retinochoroiditis according to the criteria described by Holland (Holland 1996). Creamy-white focal retinochoroidal lesion in the absence of other retinochoroidal scars were considered as with primary lesion. Recurrent cases were defined as an active retinochoroiditis associated with retinal scar in either eye (Holland 2004). Episodes of inflammation of anterior segment in eyes with retinochoroiditis scars were not considered recurrence (Holland 1996) and patients with multiple concomitant exudative retinochoroidal lesions were not included in the study. Exclusion criteria comprised diagnosed comorbidities such as: chronic renal failure, AIDS, syphilis, report of intravenous drug use and also patients under chemotherapy or immunosuppressive drugs, peri or intra-ocular corticosteroid treatment, transplanted or those with manifested immunosuppression or diagnosed autoimmune disease. Patients with single, unilateral exudative retinochoroidal lesions were submitted to serologic tests for syphilis and HIV 1 at INI Immunology and Immunogenetic Laboratory. Those with positive results or who did not respond to toxoplasmosis treatment during the first 45 days were excluded. Primary retinochoroidal lesion cases with no recurrence were considered to be highly provable of ocular toxoplasmosis and thus included in the follow-up. Women who were pregnant during any recurrent episodes were excluded.

All patients with active retinochoroidal lesions were treated with toxoplasmosis specific drug scheme over 30 to 45 days (1g 6/6h sulfadiazine, 25-50 mg/day pyrimethamine, 15 mg 3x/week folinic acid and 0.5 to 1 mg/kg/day prednisone as initial dose followed by progressive tapering) or clindamycin (300 mg 6/6h) replacing sulfadiazine and alternatively with 800mg-160mg 12/12h sulfamethoxazole/ trimethoprim with tapering prednisone.

The method described by Pravica et al. (2000) was used to assess the polymorphism in IFN- γ , at the +874 T/A position, with the target genomic DNA fragment amplified by PCR, using oligonucleotides specific for IFN- γ +874 (Pravica, Perrey et al. 2000). Genomic DNA was extracted using a commercial extraction kit (Qiagen, Hilden, Germany) following the manufacturer's protocol.

Statistical analysis

Exploratory data analysis was carried out through summary measures such as mean and median of quantitative variables and percent of qualitative variables. Wilcoxon test was used to check the association between the age at the first episode and recurrence.

Survival analysis was performed considering all recurrences during follow- up using R statistical software version 3.1.2 (R: A Language for Statistical Environment Computing, R Core Team, Vienna, Austria, 2014). The multiple-event approach used the conditional model of Prentice, Williams and Peterson (PWP), where recurrences are assumed as ordered events with concomitant risk. Interval censoring was used for modeling, because it was not possible to determine neither the exact moment of infection, nor recurrence behavior after the end of the study.

The following characteristics were considered as potential recurrence risk factors in the first statistical model (model A); sex, age at study admission, number of retinochoroidal scars and genetic polymorphism of IFN- γ +874 T/A gene, which were related to recurrence during follow-up period. Initially, the behavior of each variable over time until the first recurrence was assessed by simple models, and, finally, a multiple model was performed. A second approach using the same PWP model (Model B) but excluding 19 patients in which ocular toxoplasmosis diagnosis that could be considered provable (primary lesion with no recurrence), was performed to explore the behavior of age and genetic polymorphism of IFN- γ +874 T/A gene. The incidence rate was represented by the Hazard Ratios (HR) obtained by the simple model (crude HR) and the multiple

model (adjusted HR), with their respective confidence intervals (CI) of 95%. The values of crude HR were compared to those of adjusted HR to check for possible modifying factors of effect and/or confusion. Model assumptions such as proportionality and linearity were assessed by analysis of Schoenfeld residuals and spline inclusion. P-values < 0.05 indicated significant associations in the statistical tests employed.

RESULTS

We analyzed 162 recurrence episodes in 104 of 230 patients monitored over periods that varied from 269 to 1976 days, mean 1060 days (chart 1). The main characteristics of the studied population are summarized in table 1.

Chart 1: Patients x monitoring time

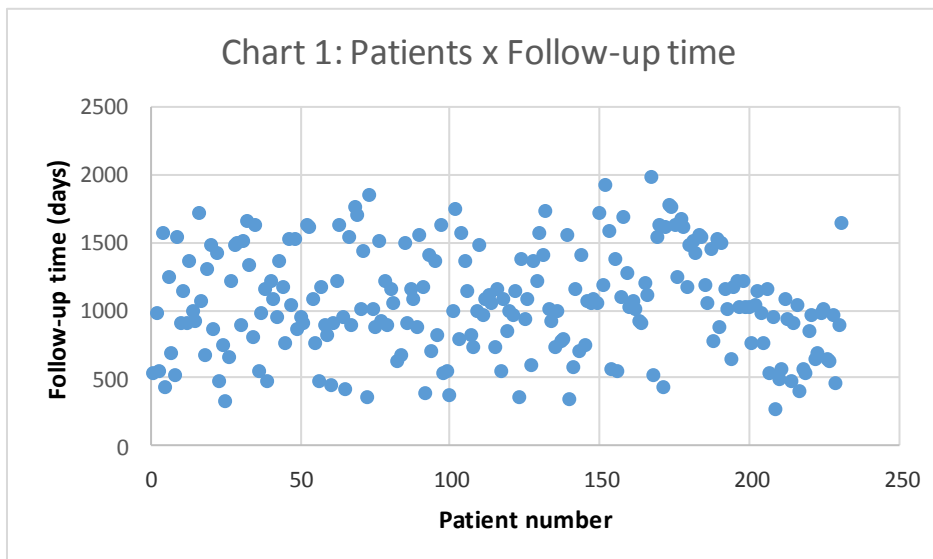


TABLE 1. Characteristics of 230 toxoplasmic retinochoroiditis patients		
Recurrences during follow-up	Yes N.(%)	No N.(%)
Sex		
Female	51 (49.04)	61 (54.46)
Male	53 (50.96)	65 (51.59)
Age (years)		
Mean	34.90	30.28
Median	32.41	28.91
Standard deviation	12.81	9.61
Toxoplasmosis serology		
Only IgG	93 (89.42)	116 (92.06)
IgG and IgM	11(10.58)	10 (7.94)
Number of retinochoroidal lesions		
Only one (Primary lesion)	33 (31.73)	19 (15.08)
2 or more (Recurrent)	71 (68.27)	107 (84.92)
IFN-γ +874 gene polymorphism		
AA	35 (33.65)	64 (50.79)
AT	50 (48.08)	41 (32.54)
TT	19 (18.27)	21 (16.67)
Total	104	126

There was a homogenous sex distribution with mean age of 32.37 years (SD= 11.38). The age at the first retinochoroidal episode was registered only for 83 patients and in these patients there was no significant age difference at first episode between recurrent patients (median= 30.09 years) and non-recurrent patients (median= 25.35 years) by Wilcoxon test ($p= 0.09$), thus, it was not used to adjust the model.

In the first PWP multiple modeling (model A), considering all recurrences (162 events in 104 patients), three variables appeared as significant factors: age, heterozygosis for IFN- γ at position +874 T/A and number of lesions. The risk of recurrence increases 2% for each increase of 1 year of age (HR= 1.02), if controlled by the other variables. Patients with AT heterozygosis for IFN- γ +874 T/A gene had 49% greater risk of recurrence than those with AA homozygosis and patients with just one lesion presented 60% greater risk than those with more than 2 lesions (Table 2).

TABLE 2: Simple and multiple PWP*model for time until recurrence in 230 patients with toxoplasma retinochoroiditis diagnosis (Model A)

Variable	Category	Crude-HR (95% CI)	Adjusted-HR (95% CI)
Sex	Male	1,15 (0,84-1,57)	1,19 (0,86-1,64)
	Female	1,00	1,00
Age (years)	-	1,03 (1,01-1,04)	1,02 (1,01-1,04)
		1,55 (1,09-2,21)	1,49 (1,04-2,14)
IFN- γ +874 T/A gene polymorphism	AT	1,24 (0,81-1,94)	1,27 (0,80-2,01)
	TT	1,00	1,00
	AA	1,61 (1,09-2,37)	1,60 (1,07-2,40)
Number of lesions	1	1,27 (0,86-1,88)	1,17 (0,79-1,73)
	2	1,00	1,00
	More than 2		

Note: HR- Hazard Ratio, CI- Confidence Interval, P<0,05 in bold, adjusted R²=6.6% PWP model considering all recurrence observations over time

In the second approach of PWP multiple modeling (model B), also considering all recurrences (162 events in 104 patients) but excluding 19 patients with primary lesion and no recurrence, age and genetic polymorphism of IFN- γ +874 T/A gene were analyzed. Age appeared as a significant factor but genetic polymorphism of IFN- γ +874 T/A gene was not significant. The risk of recurrence increased 3% for each increase of 1 year of age (HR= 1.03), if controlled by the other variables. (Table 3).

TABLE 3: Simple and multiple PWP* model for time until recurrence in 211 patients with toxoplasma retinochoroiditis diagnosis, excluding 19 patients with primary lesion and no recurrence (model B).

Variable	Category	Crude-HR (95% CI)	Adjusted-HR (95% CI)
Sex		1.10	1.14
	Male	(0.81-1.51)	(0.84-1.55)
	Female	1.00	1.00
Age (years)	-	1.03 (1.01-1.04)	1.03 (1.01-1.04)
IFN- γ +874 T/A gene polymorphism	AT	1.45 (1.01-2.05)	1.38 (0.98-1.95)
	TT	1.14 (0.73-1.79)	1.12 (0.71-1.76)
	AA	1.00	1.00

Note: HR- Hazard Ratio, CI- Confidence Interval, P<0.05 in bold, adjusted R²=4.7%
PWP model considering all recurrence observations over time

There is no evidence of confusion or effect modification factors, since the values of adjusted HR are close to the values of crude HR (Table 2 and 3). The adjusted models presented proportionality in all the variables according to Schoenfeld residuals, the inclusion of a non-linear term for age (spline) did not show escape from linearity, and the explanatory power of the model A (R²) was 6.6% and model B 4.7%.

DISCUSSION

Toxoplasma retinochoroiditis affects a large number of individuals around the world and can severely damage the vision of the affected individuals, mainly because of its recurrent characteristic (Friedmann and Knox 1969, Hay and Dutton 1995). Studying the factors that influence recurrence is challenging because of the multiple factors potentially involved. The scientific literature fails to explain why most *T. gondii* seropositive patients have no ocular toxoplasmosis, describes very little about individuals with asymptomatic retinochoroidal lesion and is scarce in recurrence studies and susceptible individuals.

Recurrence is an emblematic aspect of toxoplasmic retinochoroiditis (TRC) and is generally required to establish a definite diagnosis of the disease (Gilbert, Dunn et al. 1999). This study has chosen to include patients with primary lesion; despite the fact that TRC diagnosis is not considered definite, because they are the only patients, we can state that recurrence has not occurred yet. As individuals with primary lesion were only included when they showed healing of retinochoroiditis after 30 to 45-day treatment with toxoplasma specific drugs and had negative serology for syphilis and HIV, they were considered highly provable of TRC.

In this cohort, recurrence risk after an OT active episode was significantly higher in patients with primary lesion [HR=1.60 (CI=1.07-2.40)] and increased with patient's age when all the observed episodes were considered by the PWP model [HR= 1.02, (95% CI=1.01-1.04)]. This result is in agreement with literature data, which indicates that the elderly and patients with primary lesion have higher risk of recurrence (Holland, Crespi et al. 2008, Reich, Ruppenstein et al. 2014). It is noteworthy the low explanatory power (R^2) of the models used which may be explained by the low number of variables used in the analysis. The inclusion of other factors in future analyses can probably improve these results.

The mean age found in patients was 32.37 years indicating that most cases are concentrated in young and middle-aged adults, as already reported (Friedmann and Knox 1969, Gilbert, Dunn et al. 1999, Bosch-Driessen, Berendschot et al. 2002). This creates the false impression that recurrence risk is higher among young people, once toxoplasmosis episode frequency is higher in this population group. The age at the time of the first episode has been considered as a recurrence risk factor; however this variable has complex nuances that have to be considered. It is important to check the conceptual difference of what is considered as first episode, because first symptomatic episode and primary lesion do not necessarily refer to the same situation. We observed that the first symptomatic or observed episode has a great probability of being in fact a recurrence, because most patients have old healed scars from previous asymptomatic episodes (Bosch-Driessen, Berendschot et al. 2002) (artigo 1) Only 83 patients of the studied population had registered the age of the first episode, and therefore this data was not used to adjust the statistical model. However, when exploring the behavior of this variable in those patients, we observed no significant difference between the group with recurrence (median= 25.35 years) and the group without recurrence (median= 30.09 years, $P= 0.090$). A study with several patients in the

Netherlands showed that recurrence risk was higher immediately after an episode of active disease, then decreased with increasing disease-free intervals, influenced by patient age at the first TRC episode and patient age at the time of reactivation. In addition, patients older than 40 years of age, at the time of an active episode, were at higher risk of recurrence than younger patients (Bosch-Driessen, Berendschot et al. 2002, Holland, Crespi et al. 2008, Holland 2009).

Another study (Garweg, Scherrer et al. 2008), indicated smaller risk of recurrence in individuals older than 40 years, which could be explained by a probable protective effect of a greater disease-free interval and the age at the first episode (Holland, 2009). Recently another publication confirmed the results of the Dutch cohort, also suggesting that TRC risk of recurrence is higher during the first year after an active episode and increases with the patient's age (Reich, Ruppenstein et al. 2014).

In 2002 Silveira et al. described the possibility of using antimicrobial prophylaxis to reduce recurrence and recently Felix et al. showed that the use of sulfamethoxazole and trimethoprim prevented TRC recurrence in patients with healed lesion associated with active lesion (Silveira, Belfort et al. 2002, Felix, Lira et al. 2014). Although the patient monitoring time of this study was short, it showed that sulfamethoxazole-trimethoprim use can help preventing recurrence. Investigating this prevention strategy in patients with primary retinochoroidal lesion is critical, because there is indication that the risk of recurrence is higher during the first monitoring year in these patients (Reich, Ruppenstein et al. 2014).

There are indications that the patient's age at the time of infection and its congenital or acquired origin may influence the risk of recurrence, however it was not possible to determine the frequency of this characteristic in the present study. The presence of IgM antibodies in 21 of 230 (9.13%) patients indicates acquired infection, but it was not associated to recurrence during the first year ($p=0.45$).

IFN- γ is a cytokine considered crucial in the immune response against *T. gondii* because it contributes to control tachyzoite proliferation *in vivo*, despite its role in inducing and maintaining bradyzoites in cystic form is still not clear (Suzuki, Orellana et al. 1988, Fox, Gigley et al. 2004, Sullivan and Jeffers 2012). It is possible that IFN- γ is directly related to suppressing recurrences and to maintaining cystic bradyzoites in latent state. The association of IFN- γ +874T/A gene polymorphism to higher or smaller IFN- γ production could represent a greater susceptibility to ocular toxoplasmosis, its recurrences and more severe forms of systemic toxoplasmosis. Neves et

al. showed in a control case study that TT genotype could be associated to a greater risk of evolution to more severe forms of acute acquired toxoplasmosis, but the group of 30 individuals analyzed was considered too small to demonstrate correlation between polymorphism and retinochoroiditis (Neves Ede, Curi et al. 2012). The first statistical model (Model A) suggests an association between heterozygosis of IFN- γ +874T/A genotype and recurrence of TRC during the follow-up period in the studied population, after an active episode, but this was not confirmed when patients with primary lesions and no recurrences were excluded (Model B). The low explanation power of the models is justified by the low number of variables analyzed in a complex phenomenon as recurrence. Further studies concerning the relationship between IFN- γ +874T/A and TRC are needed to better understand its association with the recurrence and also with the occurrence of toxoplasmic retinochoroiditis.

CONCLUSION

The analysis of this cohort showed that the risk of TRC recurrence during the first years after an active episode increased with age and was significantly greater in patients with primary lesion. This fact suggests that the elderly or individuals with that characteristic could be benefitted by recurrence prevention strategies with antimicrobials. The genetic polymorphism of IFN- γ +874T/A gene may influence TRC recurrence but should still be confirmed.

REFERENCES

1. Glasner PD, Silveira C, Kruszon-Moran D, et al. An unusually high prevalence of ocular toxoplasmosis in southern Brazil. *American journal of ophthalmology* 1992;**114**(2):136-44.
2. Aleixo AL, Benchimol EI, Neves Ede S, et al. [Frequency of lesions suggestive of ocular toxoplasmosis among a rural population in the State of Rio de Janeiro]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2009;**42**(2):165-9.
3. Hay J, Dutton GN. Toxoplasma and the eye. *Bmj* 1995;**310**(6986):1021-2.
4. Friedmann CT, Knox DL. Variations in recurrent active toxoplasmic retinochoroiditis. *Archives of ophthalmology* 1969;**81**(4):481-93.

5. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: the influence of patient age. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 2009;**104**(2):351-7.
6. O'Connor GR. Factors related to the initiation and recurrence of uveitis. XL Edward Jackson memorial lecture. *American journal of ophthalmology* 1983;**96**(5):577-99.
7. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: epidemiology and course of disease. *American journal of ophthalmology* 2003;**136**(6):973-88.
8. Jamieson SE, Peixoto-Rangel AL, Hargrave AC, et al. Evidence for associations between the purinergic receptor P2X(7) (P2RX7) and toxoplasmosis. *Genes Immun* 2010;**11**(5):374-83.
9. Cordeiro CA, Moreira PR, Bessa TF, et al. Interleukin-6 gene polymorphism (-174 G/C) is associated with toxoplasmic retinochoroiditis. *Acta Ophthalmol* 2013;**91**(4):e311-4.
10. Sullivan WJ, Jr., Jeffers V. Mechanisms of *Toxoplasma gondii* persistence and latency. *FEMS microbiology reviews* 2012;**36**(3):717-33.
11. Suzuki Y, Orellana MA, Schreiber RD, et al. Interferon-gamma: the major mediator of resistance against *Toxoplasma gondii*. *Science (New York, NY)* 1988;**240**(4851):516-8.
12. Albuquerque MC, Aleixo AL, Benchimol EI, et al. The IFN-gamma +874T/A gene polymorphism is associated with retinochoroiditis toxoplasmosis susceptibility. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 2009;**104**(3):451-5.
13. Silva GA, Naveca FG, Ramasawmy R, et al. Association between the IFNG +874A/T gene polymorphism and leprosy resistance: a meta-analysis. *Cytokine* 2014;**65**(2):130-3.
14. Felix JP, Lira RP, Zacchia RS, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo to reduce the risk of recurrences of *Toxoplasma gondii* retinochoroiditis: randomized controlled clinical trial. *American journal of ophthalmology* 2014;**157**(4):762-66.e1.
15. Silveira C, Belfort R, Jr., Muccioli C, et al. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *American journal of ophthalmology* 2002;**134**(1):41-6.
16. Holland GOCG, Belfort R Jr, Remington JS. Toxoplasmosis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR,. *Ocular Infection & Immunity*. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book, Inc. :1183–1223, 1996.
17. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part II: disease manifestations and management. *American journal of ophthalmology* 2004;**137**(1):1-17.

18. Pravica V, Perrey C, Stevens A, et al. A single nucleotide polymorphism in the first intron of the human IFN-gamma gene: absolute correlation with a polymorphic CA microsatellite marker of high IFN-gamma production. *Human immunology* 2000;**61**(9):863-6.
19. Gilbert RE, Dunn DT, Lightman S, et al. Incidence of symptomatic toxoplasma eye disease: aetiology and public health implications. *Epidemiol Infect* 1999;**123**(2):283-9.
20. Holland GN, Crespi CM, ten Dam-van Loon N, et al. Analysis of recurrence patterns associated with toxoplasmic retinochoroiditis. *American journal of ophthalmology* 2008;**145**(6):1007-13.
21. Reich M, Ruppenstein M, Becker MD, et al. TIME PATTERNS OF RECURRENCES AND FACTORS PREDISPOSING FOR A HIGHER RISK OF RECURRENCE OF OCULAR TOXOPLASMOSIS. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2014.
22. Bosch-Driessen LE, Berendschot TT, Ongkosuwito JV, et al. Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients. *Ophthalmology* 2002;**109**(5):869-78.
23. Garweg JG, Scherrer JN, Halberstadt M. Recurrence characteristics in European patients with ocular toxoplasmosis. *The British journal of ophthalmology* 2008;**92**(9):1253-6.
24. Fox BA, Gigley JP, Bzik DJ. *Toxoplasma gondii* lacks the enzymes required for de novo arginine biosynthesis and arginine starvation triggers cyst formation. *International journal for parasitology* 2004;**34**(3):323-31.
25. Neves Ede S, Curi AL, Albuquerque MC, et al. Genetic polymorphism for IFNgamma +874T/A in patients with acute toxoplasmosis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2012;**45**(6):757-60.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante o período de acompanhamento dos 230 indivíduos analisados nesse estudo confirmamos o alto índice de recorrências após um episódio de atividade da retinocoroidite toxoplásmica (artigo 1), conforme previamente descrito em outras publicações (Bosch-Driessen, Berendschot et al. 2002, Accorinti, Bruscolini et al. 2009, de-la-Torre, Rios-Cadavid et al. 2009).

A recorrência é uma característica marcante da toxoplasmose ocular, apesar disso faltam na literatura estudos que avaliem seus fatores de risco e identifiquem indivíduos susceptíveis. A retinocoroidite toxoplásmica exibe peculiaridades no seu curso natural que dificultam enormemente a realização de metodologias prospectivas. A doença acomete indivíduos de todas as faixas etárias, tem diferentes formas de infecção, evolui frequentemente de forma subclínica e se manifesta aleatoriamente na vida dos indivíduos. Estes fatos justificam a necessidade de longos períodos de acompanhamento para avaliar recidivas e de longos períodos de recrutamento para atender aos critérios determinados, assim, somente em serviços com alto volume de casos, este tipo de estudo se torna possível. Em virtude dessa dificuldade inerente às características próprias da doença, a maior parte dos trabalhos publicados sobre recorrência da toxoplasmose ocular analisa os casos de forma retrospectiva e pouco uniforme. Frequentemente os pacientes são selecionados de centros terciários e unidades primárias de atendimento, com examinadores de diferentes níveis de expertise no diagnóstico, que instituem variados esquemas de tratamento e acompanham pacientes de acordo a própria demanda. Isso estabelece o viés de acompanhar somente indivíduos sintomáticos. Existe também a diversidade de características do parasita em si, que apresentando várias linhagens genéticas com potencial patogênico potencialmente diferente, poderiam influenciar o curso da doença. Diferentemente das cepas encontradas na Europa e América do Norte, há indícios que as circulantes no Brasil sejam atípicas e recombinantes (Dubey, Graham et al. 2002, Ferreira Ade, Vitor et al. 2004, Belfort-Neto, Nussenblatt et al. 2007). Isso isoladamente já poderia ocasionar diferenças nas manifestações da toxoplasmose ocular em relação às observadas no Hemisfério Norte.

Constitui uma perspectiva futura para o nosso grupo a caracterização genética do parasita, que seria extremamente interessante para correlacionar com as características clínicas encontradas na população avaliada neste estudo.

Embora tenhamos feito comparações entre a frequência de recorrências e características clínicas da toxoplasmose ocular encontradas no presente estudo com as encontradas por outros pesquisadores, estas foram limitadas pelas profundas diferenças metodológicas utilizadas entre os trabalhos.

O estudo da recorrência da retinocoroidite toxoplásmica é um desafio dada a complexa rede de fatores inerentes ao hospedeiro, ao parasita e a sua interação. Características próprias do hospedeiro, e particularmente de sua resposta imune, podem ter grande influência na gravidade dos quadros oculares. Sabe-se que o IFN- γ desempenha papel fundamental nos mecanismos de defesa contra o *T. gondii* e o polimorfismo genético do gene que o sintetiza foi relacionado a diferentes respostas produtoras (Suzuki, Orellana et al. 1988, Pravica, Perrey et al. 2000). Indivíduos portadores do alelo A seriam baixo produtores desta citocina e teoricamente mais susceptíveis a quadros mais exuberantes da doença.

A frequência dos polimorfismos genéticos do IFN- γ +874T/A descrita na população do estudo (artigo 2) e sua correlação com recidivas não foi comprovada estatisticamente entre pacientes com diagnóstico definitivo de toxoplasmose ocular. No entanto foi verificada um aumento da frequência do genótipo AT entre os indivíduos com recidiva, tal fato sugere que pacientes com esse tipo de genótipo possam ser mais susceptíveis a recidiva, o que merece estudos mais aprofundados.

Em uma análise exploratória dos dados, verificamos que essa população está em desequilíbrio com a Lei de Hardy Weinberg (Hardy, 1908). Este fato foi observado anteriormente em outro estudo do nosso grupo envolvendo pacientes com toxoplasmose ocular (Albuquerque, Aleixo et al. 2009). Comparar indivíduos soropositivos para *T. gondii* com e sem a manifestação ocular tornaria possível ratificar a correlação desse polimorfismo genético com a ocorrência da

retinocoroidite toxoplásmica, mas não foi objeto desse trabalho. Estes achados suscitam a necessidade de continuar a estudar essa população sob esse aspecto.

Determinar associações entre aspectos clínicos e uma maior predisposição à evolução desfavorável da retinocoroidite toxoplásmica pode ter grande impacto no acompanhamento dos pacientes.

Nosso estudo verificou que o risco de recorrências da toxoplasmose ocular aumentou com a idade do indivíduo e foi substancialmente maior em indivíduos com lesão de retinocoroidite primária, esses aspectos vem sendo estudados por outros pesquisadores ao redor do mundo, mas não haviam ainda sido avaliados no Brasil (Bosch-Driessen, Berendschot et al. 2002, Holland 2009, Reich, Ruppenstein et al. 2014).

Identificar indivíduos mais susceptíveis a desenvolver recidivas é de fundamental importância num momento em que sua profilaxia com antimicrobianos vem sendo sugerida (Felix, Lira et al. 2014, Harrell and Carvounis 2014). Determinar aspectos imunogenéticos e características clínicas que aumentem o risco de recidivas, certamente contribui na elaboração de estratégias de acompanhamento e prevenção da cegueira causada pela toxoplasmose ocular.

8. CONCLUSÕES

Foi verificado um alto índice de recidivas (45.22%) da retinocoroidite toxoplásmica nos primeiros anos após um episódio de retinocoroidite ativa.

A baixa de visão grave foi relacionada à localização da lesão retinocoroidiana, à recorrência e à complicações de segmento posterior.

A frequência dos polimorfismos genéticos para IFN- γ +874 T/A na população estudada foi: 43,04% AA, 39,57% AT e 17,39% TT.

Com a metodologia de análise utilizada não foi comprovada estatisticamente a associação entre sexo e os polimorfismos para IFN- γ +874 T/A e recorrência da toxoplasmose ocular no período estudado. No entanto foi verificado um aumento da frequência do genótipo AT entre os indivíduos com recidiva.

A análise desta série de casos mostrou que o risco de recidivas de toxoplasmose ocular após um episódio ativo aumentou com a idade e foi substancialmente maior nos indivíduos com lesão primária. Isto poderia sugerir que indivíduos com essas características seriam beneficiados por estratégias de profilaxia de recorrências com antimicrobianos.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Accorinti, M., A. Bruscolini, M. P. Pirraglia, M. Liverani and C. Caggiano (2009). "Toxoplasmic retinochoroiditis in an Italian referral center." Eur J Ophthalmol 19(5): 824-830.
- Al-Shakarchi, F. I. (2014). "Pattern of uveitis at a referral center in Iraq." Middle East Afr J Ophthalmol 21(4): 291-295.
- Albuquerque, M. C., A. L. Aleixo, E. I. Benchimol, A. C. Leandro, L. B. das Neves, R. T. Vicente, G. Bonecini-Almeida Mda and M. R. Amendoeira (2009). "The IFN-gamma +874T/A gene polymorphism is associated with retinochoroiditis toxoplasmosis susceptibility." Mem Inst Oswaldo Cruz 104(3): 451-455.
- Aleixo, A. L., E. I. Benchimol, S. Neves Ede, C. S. Silva, L. C. Coura and M. R. Amendoeira (2009). "[Frequency of lesions suggestive of ocular toxoplasmosis among a rural population in the State of Rio de Janeiro]." Rev Soc Bras Med Trop 42(2): 165-169.
- Alexander, J., T. M. Scharton-Kersten, G. Yap, C. W. Roberts, F. Y. Liew and A. Sher (1997). "Mechanisms of innate resistance to *Toxoplasma gondii* infection." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 352(1359): 1355-1359.
- Alvarado-Esquivel, C., S. J. Pacheco-Vega, J. Hernandez-Tinoco, L. F. Sanchez-Anguiano, L. O. Berumen-Segovia, F. J. Rodriguez-Acevedo, I. Beristain-Garcia, E. Rabago-Sanchez, O. Liesenfeld, F. Campillo-Ruiz and O. A. Guereca-Garcia (2014). "Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection and associated risk factors in Huicholes in Mexico." Parasit Vectors 7: 301.
- Amendoeira. MRR. Costa, T. S., SM. (1999). "Toxoplasma gondii Nicole & Manceaux 1909 (Apicomplexa: Sarcocystidae) e a toxoplasmose." Revista Sousa Marques: v.1,n.1, p15-35.

Baharivand, N., A. Mahdavi-fard and R. F. Fouladi (2013). "Intravitreal clindamycin plus dexamethasone versus classic oral therapy in toxoplasmic retinochoroiditis: a prospective randomized clinical trial." Int Ophthalmol 33(1): 39-46.

Bahia-Oliveira, L. M., J. L. Jones, J. Azevedo-Silva, C. C. Alves, F. Orefice and D. G. Addiss (2003). "Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil." Emerg Infect Dis 9(1): 55-62.

Balasundaram, M. B., R. Andavar, M. Palaniswamy and N. Venkatapathy (2010). "Outbreak of acquired ocular toxoplasmosis involving 248 patients." Arch Ophthalmol 128(1): 28-32.

Belfort-Neto, R., V. Nussenblatt, L. Rizzo, C. Muccioli, C. Silveira, R. Nussenblatt, A. Khan, L. D. Sibley and R. Belfort, Jr. (2007). "High prevalence of unusual genotypes of *Toxoplasma gondii* infection in pork meat samples from Erechim, Southern Brazil." An Acad Bras Cienc 79(1): 111-114.

Bell, A., R. Gill, J. Isaac-Renton, A. King, L. Martinez, D. Roscoe, D. Werker, S. Eng, T. Johnstone, R. Stanwick and et al. (1995). "Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water--British Columbia. The British Columbia Toxoplasmosis Team." Can Commun Dis Rep 21(18): 161-163; discussion 163-164.

Boia, M. N., F. A. Carvalho-Costa, F. C. Sodre, G. M. Pinto and M. R. Amendoeira (2008). "Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection among indian people living in Iauarete, Sao Gabriel da Cachoeira, Amazonas, Brazil." Rev Inst Med Trop Sao Paulo 50(1): 17-20.

Bosch-Driessen, E. H. and A. Rothova (1999). "Recurrent ocular disease in postnatally acquired toxoplasmosis." Am J Ophthalmol 128(4): 421-425.

Bosch-Driessen, L. E., T. T. Berendschot, J. V. Ongkosuwito and A. Rothova (2002). "Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients." Ophthalmology 109(5): 869-878.

Braakenburg, A. M., C. M. Crespi, G. N. Holland, S. Wu, F. Yu and A. Rothova (2014). "Recurrence rates of ocular toxoplasmosis during pregnancy." Am J Ophthalmol 157(4): 767-773.e762.

Burnett, A. J., S. G. Shortt, J. Isaac-Renton, A. King, D. Werker and W. R. Bowie (1998). "Multiple cases of acquired toxoplasmosis retinitis presenting in an outbreak." Ophthalmology 105(6): 1032-1037.

Canon-Franco, W. A., N. Lopez-Orozco, J. E. Gomez-Marin and J. P. Dubey (2014). "An overview of seventy years of research (1944-2014) on toxoplasmosis in Colombia, South America." Parasit Vectors 7: 427.

Chebil, A., B. Baroudi, M. Slim, N. Chaker, M. Lamloum, M. Bouladi, H. Houman and L. El Matri (2013). "[Epidemiology of uveitis in the Tunis area]." J Fr Ophtalmol 36(9): 764-768.

Chesterton, J. R. and E. S. Perkins (1967). "Ocular toxoplasmosis among Negro immigrants in London." Br J Ophthalmol 51(9): 617-621.

Cimino, L., R. Aldigeri, C. Salvarani, C. A. Zotti, L. Boiardi, M. Parmeggiani, B. Casali and L. Cappuccini (2010). "The causes of uveitis in a referral centre of Northern Italy." Int Ophthalmol 30(5): 521-529.

Cohen, S. B., K. J. Maurer, C. E. Egan, S. Oghumu, A. R. Satoskar and E. Y. Denkers (2013). "CXCR3-dependent CD4(+) T cells are required to activate inflammatory monocytes for defense against intestinal infection." PLoS Pathog 9(10): e1003706.

Cordeiro, C. A., P. R. Moreira, W. O. Dutra, L. Young, W. R. Campos, F. Orefice and A. L. Teixeira Junior (2010). "[Immunology of the toxoplasmic retinochoroiditis]." Arq Bras Oftalmol 73(6): 548-551.

Coutinho, S. G., A. P. Garcia, M. R. Amendoeira, M. R. Assumpcao and N. Albano (1983). "Detection of newborn infants at risk for congenital toxoplasmosis in Rio de Janeiro, Brazil." Rev Inst Med Trop Sao Paulo 25(1): 25-30.

de-la-Torre, A., G. Gonzalez-Lopez, J. M. Montoya-Gutierrez, V. Marin-Arango and J. E. Gomez-Marin (2011). "Quality of life assessment in ocular toxoplasmosis in a Colombian population." Ocul Immunol Inflamm 19(4): 262-266.

de-la-Torre, A., A. W. Pfaff, M. E. Grigg, O. Villard, E. Candolfi and J. E. Gomez-Marin (2014). "Ocular cytokinome is linked to clinical characteristics in ocular toxoplasmosis." Cytokine 68(1): 23-31.

de-la-Torre, A., A. C. Rios-Cadavid, C. M. Cardozo-Garcia and J. E. Gomez-Marin (2009). "Frequency and factors associated with recurrences of ocular toxoplasmosis in a referral centre in Colombia." Br J Ophthalmol 93(8): 1001-1004.

de-la-Torre, A., A. Sauer, A. W. Pfaff, T. Bourcier, J. Brunet, C. Speeg-Schatz, L. Ballonzoli, O. Villard, D. Ajzenberg, N. Sundar, M. E. Grigg, J. E. Gomez-Marin and E. Candolfi (2013). "Severe South American ocular toxoplasmosis is associated with decreased Ifn-gamma/Il-17a and increased Il-6/Il-13 intraocular levels." PLoS Negl Trop Dis 7(11): e2541.

de-la-Torre, A., M. Stanford, A. Curi, G. J. Jaffe and J. E. Gomez-Marin (2011). "Therapy for ocular toxoplasmosis." Ocul Immunol Inflamm 19(5): 314-320.

Denkers, E. Y. and R. T. Gazzinelli (1998). "Regulation and function of T-cell-mediated immunity during *Toxoplasma gondii* infection." Clin Microbiol Rev 11(4): 569-588.

Djukic, M., R. Nau and C. Sieber (2014). "[The ageing immune system]." Dtsch Med Wochenschr 139(40): 1987-1990.

Doft, B. H. and D. M. Gass (1985). "Punctate outer retinal toxoplasmosis." Arch Ophthalmol 103(9): 1332-1336.

Dubey, J. P. (1968). "Isolation of *Toxoplasma gondii* from the feces of a helminth free cat." J Protozool 15(4): 773-775.

Dubey, J. P., D. H. Graham, C. R. Blackston, T. Lehmann, S. M. Gennari, A. M. Ragozo, S. M. Nishi, S. K. Shen, O. C. Kwok, D. E. Hill and P. Thulliez (2002). "Biological and genetic characterisation of *Toxoplasma gondii* isolates from chickens (*Gallus domesticus*) from Sao Paulo, Brazil: unexpected findings." Int J Parasitol 32(1): 99-105.

Dubey, J. P. and J. L. Jones (2008). "*Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States." Int J Parasitol 38(11): 1257-1278.

Dubey, J. P., E. G. Lago, S. M. Gennari, C. Su and J. L. Jones (2012). "Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology." Parasitology 139(11): 1375-1424.

Felix, J. P., R. P. Lira, R. S. Zacchia, J. M. Toribio, M. A. Nascimento and C. E. Arieta (2014). "Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo to reduce the risk of recurrences of *Toxoplasma gondii* retinochoroiditis: randomized controlled clinical trial." Am J Ophthalmol 157(4): 762-766.e761.

Ferreira Ade, M., R. W. Vitor, A. C. Carneiro, G. P. Brandao and M. N. Melo (2004). "Genetic variability of Brazilian *Toxoplasma gondii* strains detected by random amplified polymorphic DNA-polymerase chain reaction (RAPD-PCR) and simple sequence repeat anchored-PCR (SSR-PCR)." Infect Genet Evol 4(2): 131-142.

Ferreira, A. I., C. C. De Mattos, F. B. Frederico, C. S. Meira, G. C. Almeida, Jr., F. Nakashima, C. R. Bernardo, V. L. Pereira-Chioccola and L. C. De Mattos (2014). "Risk factors for ocular toxoplasmosis in Brazil." Epidemiol Infect 142(1): 142-148.

Flegr, J., J. Prandota, M. Sovickova and Z. H. Israili (2014). "Toxoplasmosis--a global threat. Correlation of latent toxoplasmosis with specific disease burden in a set of 88 countries." PLoS One 9(3): e90203.

Frenkel, J. K. (1988). "Pathophysiology of toxoplasmosis." Parasitol Today 4(10): 273-278.

Frenkel, J. K., J. P. Dubey and N. L. Miller (1970). "Toxoplasma gondii in cats: fecal stages identified as coccidian oocysts." Science 167(3919): 893-896.

Frezzotti, R., A. Berengo, R. Guerra and F. Cavallini (1965). "TOXOPLASMIC COATS' RETINITIS. A PARASITOLOGICALLY PROVED CASE." Am J Ophthalmol 59: 1099-1102

Friedmann, C. T. and D. L. Knox (1969). "Variations in recurrent active toxoplasmic retinochoroiditis." Arch Ophthalmol 81(4): 481-493.

Garweg, J. G., J. N. Scherrer and M. Halberstadt (2008). "Recurrence characteristics in European patients with ocular toxoplasmosis." Br J Ophthalmol 92(9): 1253-1256.

Gazzinelli, R. T., S. Hieny, T. A. Wynn, S. Wolf and A. Sher (1993). "Interleukin 12 is required for the T-lymphocyte-independent induction of interferon gamma by an intracellular parasite and induces resistance in T-cell-deficient hosts." Proc Natl Acad Sci U S A 90(13): 6115-6119

Gilbert, R. E., D. T. Dunn, S. Lightman, P. I. Murray, C. E. Pavesio, P. D. Gormley, J. Masters, S. P. Parker and M. R. Stanford (1999). "Incidence of symptomatic toxoplasma eye disease: aetiology and public health implications." Epidemiol Infect 123(2): 283-289.

Glasner, P. D., C. Silveira, D. Kruszon-Moran, M. C. Martins, M. Burnier Junior, S. Silveira, M. E. Camargo, R. B. Nussenblatt, R. A. Kaslow and R. Belfort Junior (1992). "An unusually high prevalence of ocular toxoplasmosis in southern Brazil." Am J Ophthalmol 114(2): 136-144.

Grubeck-Loebenstein, B. and G. Wick (2002). "The aging of the immune system." Adv Immunol 80: 243-284.

Gupta, S. L., J. M. Carlin, P. Pyati, W. Dai, E. R. Pfefferkorn and M. J. Murphy, Jr. (1994). "Antiparasitic and antiproliferative effects of indoleamine 2,3-dioxygenase enzyme expression in human fibroblasts." Infect Immun 62(6): 2277-2284.

Hagler, W. S., W. H. Jarret and M. Chang (1978). "Rhegmatogenous retinal detachment following chorioretinal inflammatory disease." Am J Ophthalmol 86(3): 373-379.

Hardy, G. H. (1908). "MENDELIAN PROPORTIONS IN A MIXED POPULATION." Science 28(706): 49-50.

Harrell, M. and P. E. Carvounis (2014). "Current treatment of toxoplasma retinochoroiditis: an evidence-based review." J Ophthalmol 2014: 273506.

Henderly, D. E., A. J. Genstler, R. E. Smith and N. A. Rao (1987). "Changing patterns of uveitis." Am J Ophthalmol 103(2): 131-136.

Heringer, G. C., E. Oueghlani, R. Dell'Omo, A. L. Curi, F. Orefice and C. E. Pavesio (2014). "Risk of reactivation of toxoplasmic retinitis following intraocular procedures without the use of prophylactic therapy." Br J Ophthalmol 98(9): 1218-1220.

Hogan, M. J. (1958). "Ocular toxoplasmosis." Am J Ophthalmol 46(4): 467-494.

Hogan, M. J., S. J. Kimura and G. R. O'Connor (1964). "OCULAR TOXOPLASMOSIS." Arch Ophthalmol 72: 592-600.

Holland, G. N. (1989). "Ocular toxoplasmosis in the immunocompromised host." Int Ophthalmol 13(6): 399-402.

Holland, G. N. (1999). "Reconsidering the pathogenesis of ocular toxoplasmosis." Am J Ophthalmol 128(4): 502-505.

Holland, G. N. (2003). "Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: epidemiology and course of disease." Am J Ophthalmol 136(6): 973-988.

Holland, G. N. (2004). "Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part II: disease manifestations and management." Am J Ophthalmol 137(1): 1-17.

Holland, G. N. (2009). "Ocular toxoplasmosis: the influence of patient age." Mem Inst Oswaldo Cruz 104(2): 351-357.

Holland, G. N., C. M. Crespi, N. ten Dam-van Loon, A. C. Charonis, F. Yu, L. H. Bosch-Driessen and A. Rothova (2008). "Analysis of recurrence patterns associated with toxoplasmic retinochoroiditis." Am J Ophthalmol 145(6): 1007-1013.

Holland, G. N., R. E. Engstrom, Jr., B. J. Glasgow, B. B. Berger, S. A. Daniels, Y. Sidikaro, J. A. Harmon, D. H. Fischer, D. S. Boyer, N. A. Rao and et al. (1988). "Ocular toxoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome." Am J Ophthalmol 106(6): 653-667

Holland, G. N., K. G. Lewis and G. R. O'Connor (2002). "Ocular toxoplasmosis: a 50th anniversary tribute to the contributions of Helenor Campbell Wilder Foerster." Arch Ophthalmol 120(8): 1081-1084.

Holland, G. O. C. G., Belfort R Jr, Remington JS. Toxoplasmosis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, (1996). Ocular Infection & Immunity. St Louis, Missouri, Mosby-Year Book, Inc.:1183–1223.

Hosseini, S. M., M. Abrishami and M. Mehdi Zadeh (2014). "Intravitreal clindamycin in the treatment of unresponsive zone one toxoplasmic chorioretinitis: a case report." Iran Red Crescent Med J 16(11): e15428.

Jacobs, L., J. S. Remington and M. L. Melton (1960). "The resistance of the encysted form of *Toxoplasma gondii*." J Parasitol 46: 11-21.

Jamieson, S. E., A. L. Peixoto-Rangel, A. C. Hargrave, L. A. Roubaix, E. J. Mui, N. R. Boulter, E. N. Miller, S. J. Fuller, J. S. Wiley, L. Castellucci, K. Boyer, R. G. Peixe, M. J. Kirisits, S. Elias Lde, J. J. Coyne, R. Correa-Oliveira, M. Sautter, N. C. Smith, M. P. Lees, C. N. Swisher, P. Heydemann, A. G. Noble, D. Patel, D. Bardo, D. Burrowes, D. McLone, N. Roizen, S. Withers, L. M. Bahia-Oliveira, R. McLeod and J. M. Blackwell (2010). "Evidence for associations between the purinergic receptor P2X(7) (P2RX7) and toxoplasmosis." Genes Immun 11(5): 374-383.

Jeannel, D., G. Niel, D. Costagliola, M. Danis, B. M. Traore and M. Gentilini (1988). "Epidemiology of toxoplasmosis among pregnant women in the Paris area." Int J Epidemiol 17(3): 595-602.

Johnson, M. W., G. M. Greven, G. J. Jaffe, H. Sudhalkar and A. K. Vine (1997). "Atypical, severe toxoplasmic retinochoroiditis in elderly patients." Ophthalmology 104(1): 48-57.

Jones, J., A. Lopez and M. Wilson (2003). "Congenital toxoplasmosis." Am Fam Physician 67(10): 2131-2138.

Jones, J. L., V. Bonetti, G. N. Holland, C. Press, S. R. Sanislo, R. N. Khurana and J. G. Montoya (2014). "Ocular Toxoplasmosis in the United States: Recent and Remote Infections." Clin Infect Dis.

Jones, J. L., D. Kruszon-Moran, H. N. Rivera, C. Price and P. P. Wilkins (2014). "Toxoplasma gondii seroprevalence in the United States 2009-2010 and comparison with the past two decades." Am J Trop Med Hyg 90(6): 1135-1139.

Jones, J. L., D. Kruszon-Moran, M. Wilson, G. McQuillan, T. Navin and J. B. McAuley (2001). "Toxoplasma gondii infection in the United States: seroprevalence and risk factors." Am J Epidemiol 154(4): 357-365.

Kasper, L. H., I. A. Khan, K. H. Ely, R. Buelow and J. C. Boothroyd (1992). "Antigen-specific (p30) mouse CD8+ T cells are cytotoxic against Toxoplasma gondii-infected peritoneal macrophages." J Immunol 148(5): 1493-1498.

Kean, B. H. (1972). "Clinical Toxoplasmosis--50 years." Trans R Soc Trop Med Hyg 66(4): 549-571.

Kianersi, F., A. Naderi Beni and Z. Naderi Beni (2012). "Clinical manifestation and prognosis of active ocular toxoplasmosis in Iran." Int Ophthalmol 32(6): 539-545.

Kimura, S. J. and M. J. Hogan (1964). "UVEITIS IN CHILDREN: ANALYSIS OF 274 CASES." Trans Am Ophthalmol Soc 62: 173-192.

Kishore, K., M. D. Conway and G. A. Peyman (2001). "Intravitreal clindamycin and dexamethasone for toxoplasmic retinochoroiditis." Ophthalmic Surg Lasers 32(3): 183-192.

Kravetz, J. D. and D. G. Federman (2005). "Toxoplasmosis in pregnancy." Am J Med 118(3): 212-216.

Krick, J. A. and J. S. Remington (1978). "Toxoplasmosis in the adult--an overview." N Engl J Med 298(10): 550-553.

Labalette, P., L. Delhaes, F. Margaron, B. Fortier and J. F. Rouland (2002). "Ocular toxoplasmosis after the fifth decade." Am J Ophthalmol 133(4): 506-515.

Lees, M. P., S. J. Fuller, R. McLeod, N. R. Boulter, C. M. Miller, A. M. Zakrzewski, E. J. Mui, W. H. Witola, J. J. Coyne, A. C. Hargrave, S. E. Jamieson, J. M. Blackwell, J. S. Wiley and N. C.

Smith (2010). "P2X7 receptor-mediated killing of an intracellular parasite, *Toxoplasma gondii*, by human and murine macrophages." J Immunol 184(12): 7040-7046.

Lynfield, R. and N. G. Guerina (1997). "Toxoplasmosis." Pediatr Rev 18(3): 75-83.

Mack, D. G., J. J. Johnson, F. Roberts, C. W. Roberts, R. G. Estes, C. David, F. C. Grumet and R. McLeod (1999). "HLA-class II genes modify outcome of *Toxoplasma gondii* infection." Int J Parasitol 29(9): 1351-1358.

Maenz, M., D. Schluter, O. Liesenfeld, G. Schares, U. Gross and U. Pleyer (2014). "Ocular toxoplasmosis past, present and new aspects of an old disease." Prog Retin Eye Res 39: 77-106.

Maubon, D., D. Ajzenberg, M. P. Brenier-Pinchart, M. L. Darde and H. Pelloux (2008). "What are the respective host and parasite contributions to toxoplasmosis?" Trends Parasitol 24(7): 299-303.

McCannel, C. A., G. N. Holland, C. J. Helm, P. J. Cornell, J. V. Winston and T. G. Rimmer (1996). "Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group." Am J Ophthalmol 121(1): 35-46.

Meenken, C., A. Rothova, L. P. de Waal, A. R. van der Horst, B. J. Mesman and A. Kijlstra (1995). "HLA typing in congenital toxoplasmosis." Br J Ophthalmol 79(5): 494-497.

Melamed, J. (2009). "Contributions to the history of ocular toxoplasmosis in Southern Brazil." Mem Inst Oswaldo Cruz 104(2): 358-363.

Mendes, N. H., C. B. Oliveira, C. A. Garcia, C. M. Holanda and V. F. Andrade-Neto (2014). "Epidemiological and serological profiles of ocular toxoplasmosis in the municipality of Natal, northeastern Brazil." Trans R Soc Trop Med Hyg 108(10): 656-661.

Montoya, J. G. and O. Liesenfeld (2004). "Toxoplasmosis." Lancet 363(9425): 1965-1976.

Moorthy, R. S., R. E. Smith and N. A. Rao (1993). "Progressive ocular toxoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome." Am J Ophthalmol 115(6): 742-747.

Naginei, C. N., B. Detrick and J. J. Hooks (2000). "Toxoplasma gondii infection induces gene expression and secretion of interleukin 1 (IL-1), IL-6, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and intercellular adhesion molecule 1 by human retinal pigment epithelial cells." Infect Immun 68(1): 407-410.

Naginei, C. N., K. Pardhasaradhi, M. C. Martins, B. Detrick and J. J. Hooks (1996). "Mechanisms of interferon-induced inhibition of Toxoplasma gondii replication in human retinal pigment epithelial cells." Infect Immun 64(10): 4188-4196.

Neves Ede, S., A. L. Curi, M. C. Albuquerque, C. S. Palhano-Silva, L. B. Silva, W. F. Bueno, M. R. Amendoeira, G. Bonecini-Almeida Mda and O. Fernandes (2012). "Genetic polymorphism for IFNgamma +874T/A in patients with acute toxoplasmosis." Rev Soc Bras Med Trop 45(6): 757-760.

O'Connor, G. R. (1974). "Manifestations and management of ocular toxoplasmosis." Bull N Y Acad Med 50(2): 192-210.

O'Connor, G. R. (1983). "Factors related to the initiation and recurrence of uveitis. XL Edward Jackson memorial lecture." Am J Ophthalmol 96(5): 577-599.

Onadeko, M. O., D. H. Joynson and R. A. Payne (1992). "The prevalence of Toxoplasma infection among pregnant women in Ibadan, Nigeria." J Trop Med Hyg 95(2): 143-145.

Oréface, F., Bahia-Oliveira, L M (2005). Toxoplasmose. Uveíte clínica e cirúrgica, Texto e Atlas. Rio de Janeiro, Cultura Médica: 703-804.

Panos, G. D., E. Papageorgiou, N. Kozeis and Z. Gatzioufas (2013). "Macular hole formation after toxoplasmic retinochoroiditis." BMJ Case Rep 2013.

Parmeggiani, F., M. R. Romano, C. Costagliola, F. Semeraro, C. Incorvaia, S. D'Angelo, P. Perri, P. De Palma, K. De Nadai and A. Sebastiani (2012). "Mechanism of inflammation in age-related macular degeneration." Mediators Inflamm 2012: 546786.

Peixoto-Rangel, A. L., E. N. Miller, L. Castellucci, S. E. Jamieson, R. G. Peixe, S. Elias Lde, R. Correa-Oliveira, L. M. Bahia-Oliveira and J. M. Blackwell (2009). "Candidate gene analysis of ocular toxoplasmosis in Brazil: evidence for a role for toll-like receptor 9 (TLR9)." Mem Inst Oswaldo Cruz 104(8): 1187-1190.

Perkins, E. S. (1973). "Ocular toxoplasmosis." Br J Ophthalmol 57(1): 1-17.

Phan, L., K. Kasza, J. Jalbrzikowski, A. G. Noble, P. Latkany, A. Kuo, W. Mieler, S. Meyers, P. Rabiah, K. Boyer, C. Swisher, M. Mets, N. Roizen, S. Cezar, J. Remington, P. Meier and R. McLeod (2008). "Longitudinal study of new eye lesions in treated congenital toxoplasmosis." Ophthalmology 115(3): 553-559.e558.

Pravica, V., C. Perrey, A. Stevens, J. H. Lee and I. V. Hutchinson (2000). "A single nucleotide polymorphism in the first intron of the human IFN-gamma gene: absolute correlation with a polymorphic CA microsatellite marker of high IFN-gamma production." Hum Immunol 61(9): 863-866.

Reich, M., M. Ruppenstein, M. D. Becker and F. Mackensen (2014). "Risk of Recurrence of Preexisting Ocular Toxoplasmosis during Pregnancy." Ocul Immunol Inflamm: 1-6.

Reich, M., M. Ruppenstein, M. D. Becker and F. Mackensen (2014). "TIME PATTERNS OF RECURRENCES AND FACTORS PREDISPOSING FOR A HIGHER RISK OF RECURRENCE OF OCULAR TOXOPLASMOSIS." Retina.

Remington, J. S., M. L. Melton and L. Jacobs (1960). "Chronic toxoplasma infection in the uterus." J Lab Clin Med 56: 879-883.

Rochet, E., J. Brunet, M. Sabou, L. Marcellin, T. Bourcier, E. Candolfi and A. W. Pfaff (2015). "Interleukin-6-driven inflammatory response induces retinal pathology in a model of ocular toxoplasmosis reactivation." Infect Immun 83(5): 2109-2117.

Rothova, A. (2003). "Ocular manifestations of toxoplasmosis." Curr Opin Ophthalmol 14(6): 384-388.

Rothova, A., C. Meenken, H. J. Buitenhuis, C. J. Brinkman, G. S. Baarsma, T. N. Boen-Tan, P. T. de Jong, N. Klaassen-Broekema, C. M. Schweitzer, Z. Timmerman and et al. (1993). "Therapy for ocular toxoplasmosis." Am J Ophthalmol 115(4): 517-523.

Schuman, J. S., R. S. Weinberg, A. P. Ferry and R. K. Guerry (1988). "Toxoplasmic scleritis." Ophthalmology 95(10): 1399-1403.

Shobab, L., U. Pleyer, J. Johnsen, S. Metzner, E. R. James, N. Torun, M. P. Fay, O. Liesenfeld and M. E. Grigg (2013). "Toxoplasma serotype is associated with development of ocular toxoplasmosis." J Infect Dis 208(9): 1520-1528.

Silva, G. A., F. G. Naveca, R. Ramasawmy and A. L. Boechat (2014). "Association between the IFNG +874A/T gene polymorphism and leprosy resistance: a meta-analysis." Cytokine 65(2): 130-133.

Silveira, C., R. Belfort, Jr., M. Burnier, Jr. and R. Nussenblatt (1988). "Acquired toxoplasmic infection as the cause of toxoplasmic retinochoroiditis in families." Am J Ophthalmol 106(3): 362-364.

Silveira, C., R. Belfort, Jr., C. Muccioli, G. N. Holland, C. G. Victora, B. L. Horta, F. Yu and R. B. Nussenblatt (2002). "The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis." Am J Ophthalmol 134(1): 41-46.

Silveira, C., R. Belfort, Jr., R. Nussenblatt, M. Farah, W. Takahashi, P. Imamura and M. Burnier, Jr. (1989). "Unilateral pigmentary retinopathy associated with ocular toxoplasmosis." Am J Ophthalmol 107(6): 682-684.

Sittivarakul, W., P. Bhurayanontachai and M. Ratanasukon (2013). "Pattern of uveitis in a university-based referral center in southern Thailand." Ocul Immunol Inflamm 21(1): 53-60.

Smith, J. R., D. T. Franc, N. S. Carter, D. Zamora, S. R. Planck and J. T. Rosenbaum (2004). "Susceptibility of retinal vascular endothelium to infection with *Toxoplasma gondii* tachyzoites." Invest Ophthalmol Vis Sci 45(4): 1157-1161.

Sobral, C. A., M. R. Amendoeira, A. Teva, B. N. Patel and C. H. Klein (2005). "Seroprevalence of infection with *Toxoplasma gondii* in indigenous Brazilian populations." Am J Trop Med Hyg 72(1): 37-41.

Soheilian, M., M. M. Sadoughi, M. Ghajarnia, M. H. Dehghan, S. Yazdani, H. Behboudi, A. Anisian and G. A. Peyman (2005). "Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis." Ophthalmology 112(11): 1876-1882.

Song, A., I. U. Scott, J. L. Davis and B. L. Lam (2002). "Atypical anterior optic neuropathy caused by toxoplasmosis." Am J Ophthalmol 133(1): 162-164.

Spalding, S. M., M. R. Amendoeira, L. C. Ribeiro, C. Silveira, A. P. Garcia and L. Camillo-Coura (2003). "[Prospective study of pregnant and babies with risk of congenital toxoplasmosis in municipal district of Rio Grande do Sul]." Rev Soc Bras Med Trop 36(4): 483-491.

Stanford, M. R. and R. E. Gilbert (2009). "Treating ocular toxoplasmosis: current evidence." Mem Inst Oswaldo Cruz 104(2): 312-315.

Stanford, M. R., S. E. See, L. V. Jones and R. E. Gilbert (2003). "Antibiotics for toxoplasmic retinochoroiditis: an evidence-based systematic review." Ophthalmology 110(5): 926-931; quiz 931-922.

Sturge, C. R. and F. Yarovinsky (2014). "Complex immune cell interplay in the gamma interferon response during *Toxoplasma gondii* infection." Infect Immun 82(8): 3090-3097.

Su, C., A. Khan, P. Zhou, D. Majumdar, D. Ajzenberg, M. L. Darde, X. Q. Zhu, J. W. Ajioka, B. M. Rosenthal, J. P. Dubey and L. D. Sibley (2012). "Globally diverse *Toxoplasma gondii* isolates comprise six major clades originating from a small number of distinct ancestral lineages." Proc Natl Acad Sci U S A 109(15): 5844-5849.

Sullivan, W. J., Jr. and V. Jeffers (2012). "Mechanisms of *Toxoplasma gondii* persistence and latency." FEMS Microbiol Rev 36(3): 717-733.

Suzuki, Y., M. A. Orellana, R. D. Schreiber and J. S. Remington (1988). "Interferon-gamma: the major mediator of resistance against *Toxoplasma gondii*." Science 240(4851): 516-518.

Suzuki, Y., S. Y. Wong, F. C. Grumet, J. Fessel, J. G. Montoya, A. R. Zolopa, A. Portmore, F. Schumacher-Perdreau, M. Schrappe, S. Koppen, B. Ruf, B. W. Brown and J. S. Remington (1996). "Evidence for genetic regulation of susceptibility to toxoplasmic encephalitis in AIDS patients." J Infect Dis 173(1): 265-268.

Taylor, A. W. and H. J. Kaplan (2010). "Ocular immune privilege in the year 2010: ocular immune privilege and uveitis." Ocul Immunol Inflamm 18(6): 488-492.

Taylor, M. W. and G. S. Feng (1991). "Relationship between interferon-gamma, indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism." Faseb j 5(11): 2516-2522.

Tenter, A. M., A. R. Heckeroth and L. M. Weiss (2000). "*Toxoplasma gondii*: from animals to humans." Int J Parasitol 30(12-13): 1217-1258.

Vallochi, A. L., A. C. Goldberg, A. Falcai, R. Ramasawmy, J. Kalil, C. Silveira, R. Belfort and L. V. Rizzo (2008). "Molecular markers of susceptibility to ocular toxoplasmosis, host and guest behaving badly." Clin Ophthalmol 2(4): 837-848.

Vallochi, A. L., C. Muccioli, M. C. Martins, C. Silveira, R. Belfort, Jr. and L. V. Rizzo (2005). "The genotype of *Toxoplasma gondii* strains causing ocular toxoplasmosis in humans in Brazil." Am J Ophthalmol 139(2): 350-351.

Vaudaux, J. D., C. Muccioli, E. R. James, C. Silveira, S. L. Magargal, C. Jung, J. P. Dubey, J. L. Jones, M. Z. Doymaz, D. A. Bruckner, R. Belfort, Jr., G. N. Holland and M. E. Grigg (2010). "Identification of an atypical strain of *Toxoplasma gondii* as the cause of a waterborne outbreak of toxoplasmosis in Santa Isabel do Ivaí, Brazil." J Infect Dis 202(8): 1226-1233.

Wang, S., G. W. Zhao, W. Wang, Z. C. Zhang, B. Shen, I. A. Hassan, Q. Xie, R. F. Yan, X. K. Song, L. X. Xu and X. R. Li (2015). "Pathogenicity of Five Strains of *Toxoplasma gondii* from Different Animals to Chickens." Korean J Parasitol 53(2): 155-162.

Westfall, A. C., A. K. Lauer, E. B. Suhler and J. T. Rosenbaum (2005). "Toxoplasmosis retinochoroiditis and elevated intraocular pressure: a retrospective study." J Glaucoma 14(1): 3-10.

Wilder, H. C. (1952). "Toxoplasma chorioretinitis in adults." AMA Arch Ophthalmol 48(2): 127-136.

Willerson, D., Jr., T. M. Aaberg, F. Reeser and T. A. Meredith (1977). "Unusual ocular presentation of acute toxoplasmosis." Br J Ophthalmol 61(11): 693-698.

Winterhalter, S., K. Severing, J. Stammen, A. K. Maier, E. Godehardt and A. M. Jousen (2010). "Does atovaquone prolong the disease-free interval of toxoplasmic retinochoroiditis?" Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 248(8): 1187-1192.

Wolf, A., D. Cowen and B. Paige (1939). "HUMAN TOXOPLASMOSIS: OCCURRENCE IN INFANTS AS AN ENCEPHALOMYELITIS VERIFICATION BY TRANSMISSION TO ANIMALS." Science 89(2306): 226-227.

Wong, S. Y. and J. S. Remington (1994). "Toxoplasmosis in pregnancy." Clin Infect Dis 18(6): 853-861; quiz 862.

Work, K. and W. M. Hutchison (1969). "A new cystic form of *Toxoplasma gondii*." Acta Pathol Microbiol Scand 75(1): 191-192.

Yamamoto, J. H., A. L. Vallochi, C. Silveira, J. K. Filho, R. B. Nussenblatt, E. Cunha-Neto, R. T. Gazzinelli, R. Belfort, Jr. and L. V. Rizzo (2000). "Discrimination between patients with acquired toxoplasmosis and congenital toxoplasmosis on the basis of the immune response to parasite antigens." J Infect Dis 181(6): 2018-2022.

Yang, P., P. K. Das and A. Kijlstra (2000). "Localization and characterization of immunocompetent cells in the human retina." Ocul Immunol Inflamm 8(3): 149-157.

APÊNDICE 1- Fluxograma de atendimento do estudo



APÊNDICE 2 – FICHA CLÍNICA

Ficha de atendimento Projeto Recidivas

Nome: _____
 Sexo: _____ Naturalidade: _____
 Cidade de moradia: _____ Data de nascimento: _____
 Data da inclusão _____
 Data do primeiro episódio: _____ Data do primeiro episódio sintomático: _____
 Episódios anteriores? Sim/Não Doença ocular prévia? Sim/ Não
 AIDS, Lues, Tb, IR, doença autoimune diagnosticadas ou transplante de órgão? Sim /não
 Uso de corticoides, IS ou drogas endovenosas ou, QT? Sim/ Não
 Assinou TCLE? Sim/Não
 Exames: Toxoplasmose _____ IFN _____ HIV _____ Lues _____

Acompanhamento:

Datas:				
Número de lesões OD				
Número de lesões OE				
Recidiva sim/não				
Complicações: Sim/não Qual?				
AV OD/OE Motivo BAV				
Local das lesões: macular/peridiscal/outra central/periférica Satélite?				
Tratamento: Esquema Interrupção: sim/não Porque?				
Retinografia sim/não				

Recidiva assintomática no follow-up: Sim/Não

Como foi detectada? _____

ALGUM CRITÉRIO DE EXCLUSÃO? Sim/ Não

(Gestante durante atividade da TO, doenças auto imunes, IR, AIDS, Tb, Lues, drogas, QT, IS, transplante de órgão, retorno mínimo, resposta ao tto)

Leganda: OD= olho direito OE= Olho esquerdo AV= acuidade visual IFN= Polimorfismo genético para interferon TCLE= Termo de consentimento livre e esclarecido, Tb= Tuberculose, IR= Insuficiência renal, TO= Toxoplasmose ocular, tto= tratamento, Qt= quimioterapia, IS= imunossupressores

APÊNDICE 3 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Paciente: _____

Projeto: “Estudo de fatores de risco para recidivas de toxoplasmose ocular”

Você está sendo convidado para participar de um estudo visando obter mais conhecimentos sobre a toxoplasmose ocular, que é uma infecção causada por um protozoário chamado *Toxoplasma gondii* e que pode levar a diminuição da visão em alguns casos. As consultas oftalmológicas de retorno obedecerão às práticas clínicas usuais de acompanhamento de toxoplasmose ocular, sendo realizadas anualmente por cinco anos para fins desta pesquisa. Você deverá procurar o ambulatório de Oftalmologia do IPEC caso perceba turvação visual, olhos vermelhos ou moscas volantes no intervalo das consultas de rotina. Todas as consultas deverão ser agendadas pela secretaria do ambulatório do IPEC pessoalmente ou através de telefone (21) 3865 9670 ou 3865 9595. Os procedimentos listados a seguir serão realizados por médicos oftalmologistas com a ajuda de outros profissionais ligados à pesquisa e tecnicamente habilitados para a sua perfeita realização.

Procedimento para exame oftalmológico:

1) Medida da visão através de tabelas com letras de diferentes tamanhos; 2) Exame com luz, realizado num aparelho chamado lâmpada de fenda, para excluir pessoas que não possam pingar colírio para dilatar a pupila; 3) Instilação de colírio para dilatar a pupila (Mydriacyl), 1 gota em cada olho, três vezes com intervalo de 5 minutos; 4) Espera de 30 minutos para obtenção do efeito do colírio e 5) Exame de fundo de olho e sua fotografia através da luz de um aparelho chamado oftalmoscópio e retinógrafo.

O colírio usado para dilatar sua pupila vai causar desconforto à exposição à luz e diminuirá sua visão para perto nas 3 ou 4 horas após o exame. Você não poderá dirigir veículos ou máquinas pesadas, de marcenaria ou de operação perigosa nas referidas 3 ou 4 horas de efeito do colírio. Também serão coletadas amostras de sangue periférico para realização de testes genéticos e, se necessário, de testes diagnósticos para Sífilis, HIV e Herpes.

Você será informado quanto a qualquer alteração e ou doença encontrada no exame e será encaminhado para que possa ser devidamente tratado. Todas as informações fornecidas por você são consideradas confidenciais, sendo somente divulgadas sem identificação pessoal através de publicações científicas, garantindo sua total privacidade e sigilo médico. Caso seja necessário o tratamento da toxoplasmose será igual ao normalmente utilizado em todos os pacientes do ambulatório de Oftalmologia do IPEC-FIOCRUZ.



Os profissionais envolvidos no estudo poderão esclarecer suas dúvidas e fornecer mais informações, além das citadas no presente termo, em qualquer momento durante a pesquisa. Sua participação neste projeto é inteiramente voluntária, estando livre para recusá-la ou retirar-se em qualquer fase da pesquisa, sem que isso possa afetar ou prejudicar o cuidado médico que vai receber. Tendo entendido todas as informações aqui contidas, você receberá uma cópia deste termo de consentimento, e pelo presente, consente voluntariamente em participar desta pesquisa, permitindo que os procedimentos acima citados sejam realizados.

Fica também autorizado o armazenamento pela FIOCRUZ de amostras do seu sangue. Esse material armazenado somente poderá ser utilizado em novas pesquisas com o consentimento do Comitê de Ética Humana do IPEC - FIOCRUZ.

Assinatura: _____ RG _____ Testemunha: _____ RG _____

Pesquisador: _____ Data ____/____/____

ANEXO

 <p>Associação de Hospitais Fundação Oswaldo Cruz Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas</p>	 <p>IPEC</p>
Comitê de Ética em Pesquisa	
PARECER CONSUBSTANCIADO – 022/2011	
CAAE 0075.0.009.000-11	
1. Identificação:	
Título do Projeto: "Avaliação dos padrões de recorrência da toxoplasmose ocular e fatores de risco associados em pacientes do ambulatório de Oftalmologia do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas"	
Pesquisador responsável: Maria Regina Fere Amendoeira (IOC)	
Instituição Responsável: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/FIOCRUZ	
Data de Apresentação ao CEP: 24/01/2011.	
2. Sumário:	
Visa a determinar a frequência das recidivas e analisar possíveis fatores de risco associados aos episódios de recorrência, em um grupo de pacientes com diagnóstico de toxoplasmose ocular do ambulatório de Oftalmologia do IPEC. Tem como objetivo específico identificar e analisar características clínicas, epidemiológicas e imunogenéticas da população com relação ao risco de recidivas oculares. Será realizado um estudo longitudinal, prospectivo de um grupo de pacientes atendidos no ambulatório de Oftalmologia do IPEC durante os anos de 2011 e 2012, o qual será acompanhado por cinco anos para detecção de possíveis fatores de risco (sócio-demográficos, clínicos e imunogenéticos) para a ocorrência de recidivas de toxoplasmose ocular. Serão incluídos no estudo os pacientes com diagnóstico clínico de toxoplasmose ocular presumida através do exame oftalmológico e sorologia positiva para <i>Toxoplasma gondii</i> . Pacientes com múltiplas lesões de retinocoroidite exsudativa ou quadro sugestivo de forma pseudomúltipla não serão incluídos no estudo. O tamanho amostral previsto é de 100 a 200 recidivas. Não há consenso quanto ao tamanho amostral para análise de sobrevivência que empregue modelos preditivos, mas é recomendado de 10 a 20 eventos (recidivas) a cada característica (variável) a ser testada. Os pacientes serão classificados em 3 grupos de acordo com os achados oftalmológicos: Grupo 1 – Lesão primária: estarão neste grupo os pacientes que apresentarem lesão única, unilateral de retinocoroidite exsudativa sugestiva de toxoplasmose ocular (sem outras cicatrizes associadas); Grupo 2 – Lesão de retinocoroidite com foco satélite ativo: serão incluídos neste grupo os pacientes que apresentarem uma lesão cicatrizada associada a lesão exsudativa unilateral; Grupo 3 – Lesões múltiplas de retinocoroidite: neste grupo serão incluídos os pacientes com múltiplas cicatrizes de retinocoroidite uni ou bilaterais e um foco exsudativo.	
3. Observações Gerais: (Atendendo à Resolução CNS 196/96).	
Projeto com delineamento adequado. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi elaborado em linguagem acessível ao sujeito da pesquisa. Os Custos para o desenvolvimento deste estudo foram previstos no POM do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) e do Instituto Oswaldo Cruz (IOC), ambos da FioCruz.	

"Avaliação dos padrões de recorrência da toxoplasmose ocular e fatores de risco associados em pacientes do ambulatório de Oftalmologia do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas"


4. Diligências:

Sim. Foram satisfeitas.

5. Parecer: APROVADO.

Data: 18 de abril de 2011.

Assinatura do Coordenador:



Dr.^a Liza Camello-Caura
Coordenadora de Comitê
de ética em Pesquisa
FIC/EP/UNICAMP

Rio de Janeiro, 26 de maio de 2015.

Do: Comitê de Ética em Pesquisa do IPEC
Para: Dra. Maria Regina Reis Amendoim

Prezada Dra. Maria Regina,

Acusamos o recebimento em 18/05/2015, do adendo ao projeto "Avaliação dos padrões de recorrência da toxoplasmose ocular e fatores de risco associados em pacientes do ambulatório de Oftalmologia do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas", CAAE 0075.0.009.000-11, aprovado por este Comitê em 18/04/2011, no qual V. Sa. solicita apreciação do adendo supra citado.

No presente adendo apenas é solicitada a utilização dos dados dos prontuários de 57 pacientes atendidos antes de 2010 no ambulatório de Oftalmologia do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, em data anterior a 2011, data de aprovação do projeto por este Comitê, para o follow-up dos 231 pacientes selecionados no período do estudo.

Tal solicitação justifica-se pelo fato de que estes seis pacientes (número do paciente: 201, 53, 139, 134, 215, 97) são os únicos que poderão ser documentados por mais cinco anos de acompanhamento. Com relação aos 51 pacientes, que durante o ano de 2010, foram acompanhados regularmente pelo ambulatório de Oftalmologia e por terem follow-up completo e bem documentado preencheram critérios de inclusão na pesquisa iniciada em abril de 2011.

Estes pacientes assinaram o TCLE na data de inclusão, pós Aprovação do Comitê de Ética do INI. Este projeto é anterior a Plataforma Brasil. Os pesquisadores envolvidos continuam os mesmos e o desenho do adendo é o mesmo do projeto já aprovado.

Esta documentação foi apreciada e aprovada por esta Coordenação (Relatora) na presente data.

Atenciosamente,




AR